

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО “ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ”**

О.-Я.Л. БЕКИШ, В.Я. БЕКИШ

ЦЕСТОДОЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Библиотека ВГМУ



Витебск, 2008

616-002, 951, 21

УДК 616-002.95:599.9

-ББК 55.177.4

Б 42

Рецензенты: Адашкевич В.П. – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии УО “ВГМУ”; Дмитраченко Т.И. – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней УО “ВГМУ”.

Бекиш О.-Я.Л.

Б 42 Цестодозы человека. Монография / О.-Я.Л. Бекиш, В.Я. Бекиш. – Витебск: ВГМУ, 2008. – 177 с.

ISBN 978-985-466-291-6

304056
пр. 2010

В монографии представлены результаты собственных исследований авторов и данные литературы, посвященные характеристике эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики кишечных и личиночных цестодозов человека. Описаны современные представления о повреждении наследственного аппарата хозяина при цестодозах, которые изучены с помощью современных научных методов (микроядерного теста, гель-электрофореза изолированных клеток, хроматингетерогенного теста, оценки хромосомных aberrаций и др.). Впервые описаны повреждения наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина при цестодозах и показано их участие в формировании ответной реакции организма на инвазию. Предложены новые подходы к лечению цестодозов человека.

Монография предназначена для врачей-инфекционистов, педиатров, терапевтов, паразитологов, генетиков, научных сотрудников и студентов медицинских, биологических и ветеринарных учреждений образования. Табл. 33. Рис. 12. Библиогр. – 122 назв.

Исследования, изложенные в монографии, выполнены по договору с Государственным научно-техническим комитетом по науке Республики Беларусь (№ 46/06 от «3» мая 2006 г.) темы задания 03.05 «Изучить эпидемиологическую ситуацию по цестодозам в отдельных регионах Беларуси, предложить способы их профилактики и лечения».

Утверждено к печати Ученым советом УО «Витебский государственный медицинский университет» (протокол № 12 от 28.08.2008 г.).

Витебский государственный
медицинский университет
БИБЛИОТЕКА

УДК 616-002.95:599.9

ББК 55.177.4

© Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я. 2008

© УО “Витебский государственный
медицинский университет”, 2008

ISBN 978-985-466-291-6

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|-----|
| <i>Список условных сокращений</i> | 5 |
| Введение | 6 |
| ГЛАВА 1. Современные аспекты патогенеза цестодозов | 8 |
| 1.1 Потери питательных веществ и витаминов организмом человека..... | 8 |
| 1.2 Локальное воздействие паразитов на хозяина..... | 13 |
| 1.3 Гельминты как стресс-агенты..... | 16 |
| 1.4 Роль наследственных факторов паразита и хозяина в развитии инвазионного процесса..... | 21 |
| 1.5 Влияние гельминтов на иммунный гомеостаз инвазированного человека..... | 30 |
| ГЛАВА 2. Гименолепидоз | 36 |
| 2.1 Этиология и биология возбудителя..... | 36 |
| 2.2 Эпидемиология | 37 |
| 2.3 Патогенез..... | 45 |
| 2.3.1 Характеристика наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина при гименолепидозе..... | 45 |
| 2.4 Клиника заболевания..... | 56 |
| 2.5 Диагностика..... | 58 |
| 2.6 Лечение заболевания..... | 59 |
| 2.6.1 Влияние лечения экспериментального гименолепидоза на показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга хозяина..... | 62 |
| 2.6.2 Влияние терапии экспериментального гименолепидоза на образование микроядеросодержащих клеток костного мозга хозяина..... | 70 |
| 2.6.3 Комбинированное лечение гименолепидоза человека..... | 80 |
| 2.7 Профилактика..... | 85 |
| ГЛАВА 3. Тениидозы | 89 |
| 3.1. Этиология и биология возбудителей..... | 89 |
| 3.2 Эпидемиология..... | 91 |
| 3.3 Патогенез..... | 101 |
| 3.3.1 Повреждение ДНК клеток хозяина при тениидозах..... | 102 |
| 3.4 Клиника..... | 107 |
| 3.5 Диагностика..... | 109 |
| 3.6 Лечение..... | 113 |

| | |
|---|------------|
| 3.6.1 Влияние лечения экспериментальных тениидозов специфической, патогенетической и антиоксидантной терапией на показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников золотистых хомяков..... | 114 |
| 3.6.2 Обоснование схемы лечения тениидозов человека, включающее специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию..... | 118 |
| 3.7 Профилактика..... | 123 |
| ГЛАВА 4. Дифиллоботриоз..... | 127 |
| 4.1 Этиология и биология возбудителя..... | 127 |
| 4.2 Эпидемиология..... | 128 |
| 4.3 Патогенез..... | 134 |
| 4.3.1 Изучение влияния инвазии широкого лентеца на уровень первичных повреждений ядерной ДНК соматических и генеративных клеток хозяина..... | 135 |
| 4.3.2 Влияние сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей широкого лентеца на состояние генома хозяина | 136 |
| 4.4 Клиника..... | 139 |
| 4.5 Диагностика..... | 141 |
| 4.6 Лечение..... | 142 |
| 4.6.1 Влияние лечения экспериментального дифиллоботриоза специфической, патогенетической и антиоксидантной терапией на показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников золотистых хомяков..... | 142 |
| 4.6.2 Обоснование схемы лечения дифиллоботриоза человека, включающее специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию..... | 145 |
| 4.7. Профилактика..... | 149 |
| ГЛАВА 5. Дипилидиоз | 150 |
| ГЛАВА 6. Личиночные цестодозы..... | 152 |
| 6.1. Цистицеркоз..... | 152 |
| 6.2. Эхинококкоз..... | 158 |
| 6.3. Спарганоз..... | 163 |
| 6.4. Ценуроз..... | 166 |
| Литература..... | 168 |

Список условных сокращений

АФК – активные формы кислорода
БСП – белковый соматический продукт
ДК – диеновые конъюгаты
МДА – малоновый диальдегид
моль.м. – молекулярная масса
МЯ – микроядро
НХЭ – нормохроматофильный эритроцит
ОАА – общая антиоксидантная активность
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПХЭ – полихроматофильный эритроцит
СГ – сперматогоний
СП – соматический продукт
СОД – супероксиддисмутаза
СТ – сперматиды
СЦ – сперматоцит
HLA – лейкоцитарная система А человека
NO – монооксид азота

ВВЕДЕНИЕ

Гельминтозы являются наиболее распространенными заболеваниями человека на Земном шаре [1]. По оценкам специалистов ВОЗ кишечными гельминтами заражено 4,5 млрд. людей, среди них 40 % дети школьного возраста [1, 2]. Паразитирование гельминтов обуславливают нарушение физического и умственного развития детей, эффективность профилактических прививок, вызывают другие отклонения в состоянии здоровья детей и взрослых [3, 4]. По мнению экспертов ВОЗ распространение кишечных паразитозов связано с тем, что 25 % населения Земли не имеет доступа к качественной эпидемически безопасной питьевой воде, а 66 % – лишено нормальных санитарно-гигиенических удобств [2].

Цестодозы – гельминтозные заболевания, возбудители которых относятся к классу Cestoidea или ленточных червей, паразитирующих в организме человека и млекопитающих. Возбудители относятся к типу Plathelminthes (Плоские черви), два отряда которых (цепни – Cyclophyllidea и лентецы – Pseudophyllidea) имеют медицинское значение.

Отряд Cyclophyllidea представлен цестодами, имеющими медицинское значение. В частности, это карликовый (*Hymenolepis nana*), крысиный (*Hymenolepis diminuta*), бычий (*Taeniarhynchus saginatus*), свиной (*Taenia solium*) и тыквовидный (*Dipylidium caninum*) цепни, а также эхинококк (*Echinococcus granulosus*), альвеококк (*Alveococcus multilocularis*) и *Multiceps multiceps*, паразитирующие у человека только на личиночной стадии. Они способны вызывать у человека такие заболевания как гименолепидоз, тениаринхоз, тениоз, цистицеркоз, эхинококкоз, альвеококкоз, ценуроз.

Из отряда Pseudophyllidea у человека паразитируют лентец широкий (*Diphyllobotrium latum*) и близкие с ним виды (*D. minus*, *D. strictum* и др.), способные вызвать дифиллоботриоз, а на личиночной стадии *Spirometra erinacei europeii*, вызывающая заболевание спарганоз.

Впервые проблема цестодозов обсуждалась под эгидой ВОЗ в Женеве в 1968 г., а также на международных симпозиумах в

Мексике (1981) и Чехословакии (1982, 1985). Все исследования, связанные с цестодозами, имеют важное значение как для здравоохранения, ветеринарии, так и для экономики стран мира. Проблеме цестодозов уделяется пристальное внимание в странах Европы, Азии, Америки, Африки, Австралии, что обусловило проведение под эгидой НАТО в 2000 г. международного симпозиума “Цестодозные зоонозы - как неожиданно возникшая и глобальная проблема”, на котором было обращено внимание на необходимость исследования как эпидемиологии, так и разработки новых способов диагностики и лечения цестодозов.

На сегодняшний день для лечения цестодозов применяют фенасал, празиквантел, альбендазол. Однако эти препараты обладают мутагенным действием на геном хозяина и не всегда обеспечивают полное выздоровление больного даже при повторных курсах лечения.

В республике нет руководств по эпидемиологии, клинике, диагностике, лечению и профилактике паразитарных заболеваний человека и, в частности, по цестодозам. В России этой проблеме уделяется должное внимание. В 1994 г. по поручению ВОЗ было переведено и издано международное руководство по лабораторной диагностике паразитарных заболеваний. В 2002 г. под эгидой ВОЗ издано фундаментальное руководство «Клиническая паразитология» под редакцией А.Я. Лысенко [3]. Институт зоологии РАН в 2001–2005 гг. издал трехтомное руководство по цестодозам. Эти руководства и монографии были изданы ограниченным тиражом и в республику не поступали.

В Беларуси в 1960–1966 гг. И.П. Антоновым было проведено изучение клиники, диагностики и лечения цистицеркоза головного мозга человека – тяжелейшего осложнения тениоза [4], а в 1991–1995 гг. Г.Н. Чистенко было изучено распространение цестодозов картографическим методом [5].

Предлагаемая читателю монография преследует цель дать современную оценку эпидемиологической ситуации по цестодозам в республике, обосновать новые подходы к пониманию патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ЦЕСТОДОЗОВ ЧЕЛОВЕКА

Клиническая картина гельминтозов человека складывается в результате взаимного влияния друг на друга паразита и хозяина. Нельзя рассматривать как одностороннее влияние паразита на хозяина, или, наоборот, хозяина на паразита, ибо в основе как клинических, так и патогенетических явлений лежат отношения между ними, образующих единую систему взаимного воздействия. Выраженность патогенного влияния гельминтов зависит в значительной степени от числа паразитов, проникающих в организм и оседающих в нем, от их возрастной стадии, а также от особенностей локализации в каждом индивидуальном случае. Большинство паразитарных заболеваний не имеет специфических характерных черт и проявляется симптомокомплексами, присущими многим инфекциям и гельминтозам.

Патогенное воздействие гельминтов на организм человека очень многогранно и может складываться из следующих механизмов: потери питательных веществ организмом человека при инвазии; локального воздействия паразитов; влияния гельминтов как стресс-агентов; роли наследственных факторов хозяина и паразита в развитии паразитарного процесса; изменения в иммунном гомеостазе инвазированного человека.

1.1. Потери питательных веществ и витаминов организмом человека.

Гельминты проникают в организм человека на личиночной стадии развития, а затем в процессе онтогенеза, потребляя питательные вещества хозяина (белки, жиры, углеводы, витамины, минеральные соли), вырастают до половозрелых особей. Например, плероцеркоид широкого лентеца имеет размеры от 0,6 до 3 см, а взрослая особь – до 10–12 м в длину; цистицерк бычьего цепня в поперечнике может достигать 0,6–1,9

см, напоминая по форме горошину или зерно фасоли, из которого вырастает взрослая особь в 4–12 метров.

Анализ полученных данных позволяет констатировать, что в целых паразитах определяются значительные количества как водорастворимых (С, В₁, В₁₂), так и жирорастворимых (Е, А) витаминов. Параллельно с этими результатами отмечаются существенные сдвиги в метаболизме этих витаминов в организме больных гельминтозами. При сравнении показателей содержания витаминов в сыворотке крови доноров и больных цестодозами можно констатировать, что уровни всех изученных витаминов в сыворотке крови находятся значительно ниже контрольных величин.

Общепризнанным является факт, что аскорбиновая кислота активно участвует в окислительно-восстановительных реакциях организма. Она, как известно, служит донатором водорода. Аскорбиновая кислота является важным биологическим веществом, активно участвующим во всех обменных реакциях организма. У цестод (бычий и свиной солитеры, карликовый цепень, широкий лентец) показатели содержания витамина С колебались от $18,1 \pm 0,9$ до $28,6 \pm 1,3$ мкмоль/кг сырой ткани (табл. 1.1).

Таблица 1.1

Содержание витаминов в цестодах (мкмоль/кг сырой ткани).

| Витамины | n | С | В ₁ | В ₁₂ | Е | А |
|---------------------|--------|----------------|------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| Гельминты | | | | | | |
| <i>T. saginatus</i> | 5 | $24,8 \pm 1,2$ | $0,17 \pm 0,004$ | $15,04 \pm 0,07$ | $20,3 \pm 0,32$ | $0,017 \pm 0,003$ |
| <i>T. solium</i> | 5 | $28,6 \pm 1,3$ | $0,18 \pm 0,002$ | $12,04 \pm 0,06$ | $25,4 \pm 0,34$ | $0,018 \pm 0,003$ |
| <i>H. nana</i> | 1 5 | $18,1 \pm 0,9$ | $0,20 \pm 0,002$ | $9,08 \pm 0,07$ | $20,4 \pm 0,41$ | $0,019 \pm 0,004$ |
| <i>D. latum</i> | 5 | $18,9 \pm 0,9$ | $0,17 \pm 0,003$ | $24,07 \pm 0,12$ | $22,2 \pm 0,42$ | $0,018 \pm 0,003$ |

Низкие уровни содержания витамина С у цестод связывают со способностью последних синтезировать аскорбиновую кислоту [6], а снижение запасов витамина С у инвазированных гельминтами хозяев обусловлено не столько с его потреблением,

сколько с его расходом на защитные и адаптационные механизмы больного организма [7].

Согласно нашим данным максимальное снижение показателей содержания витамина С отмечается у больных гименолепидозом и минимальное – у больных тениаринхозом (табл. 1.2).

Наличие витамина В₁ в тканях гельминтов подтверждает факт, что тиаминпирофосфат является коферментом ряда сложных ферментных систем, осуществляющих метаболизм углеводов по циклу Кребса [8].

Таблица 1.2

Содержание витаминов в сыворотке крови у больных цестодозами (мкмоль/л)

| Витамины Заболевания | n | С | В ₁ | В ₁₂ | А | Е |
|-------------------------|---|------------|----------------|-----------------|-----------|------------|
| Доноры | 8 | 50,19±0,13 | 56,4±2,4 | 0,51±0,08 | 2,66±0,56 | 20,65±0,64 |
| Тениаринхоз | 6 | 38,24±0,11 | 28,6±1,7 | 0,38±0,14 | 2,11±0,18 | 15,34±0,38 |
| Тениоз | 5 | 31,98±0,10 | 21,4±1,9 | 0,36±0,16 | 1,98±0,16 | 15,98±0,42 |
| Гименолепидоз | 7 | 28,78±0,11 | 18,9±0,9 | 0,32±0,13 | 2,04±0,19 | 15,38±0,48 |
| Дифиллоботриоз | 6 | 33,52±0,12 | 38,2±1,6 | 0,08±0,02 | 2,08±0,14 | 16,34±0,46 |

Гельминты получают тиамин из внешнесекреторных выделений кишечника хозяина как путем диффузии, так и путем активного транспорта [9, 10]. Наличие у них фермента тиаминазы, характерного и для хозяина, свидетельствует о том, что метаболизм гельминта тесно приспособлен к обмену веществ у хозяина. Изучение обмена тиамина при миграционном аскаридозе показало значительное усиление его расходования и интенсификации процессов фосфорилирования, степень нарушения которых зависит от величины дозы взятого при заражении инвазионного материала. Можно считать доказанным, что гельминты поглощают витамин В₁ из организма хозяина [11].

Витамин В₁₂ синтезируется преимущественно бактериями желудочно-кишечного тракта, который в свободном виде

метаболически не активен. Для его усвоения необходимо наличие в стенке кишечника фактора Кастла – вещества белковой природы, называемого «внутренним фактором» [12]. Широкий лентец, а также бычий цепень и другие гельминты способны накапливать в своем теле значительные количества этого витамина. Цестоды поглощают кобаламин поверхностью тела.

Заражение людей широким лентецом приводит к нарушению у паразита баланса витамина B_{12} [12]. Причинами анемии принято считать истощение запасов витамина у инвазированного организма. Однако анемия развивается у меньшей части больных даже в тех случаях, когда уровень витамина B_{12} в крови падает ниже 100 пикограмм на мл крови. Дефицит витамина в организме человека приводит к нарушению эритропоэза и к анемии.

При длительном паразитировании лентеца широкого вследствие потребления большого количества пищевых веществ, особенно витаминов B_{12} и фолиевой кислоты, могут развиваться нарушения питания и симптомы гиповитаминоза. Широкий лентец может быть причиной развития дифиллоботриозной пернициозной анемии или B_{12} -дефицитной анемии. Он выделяет специфический ферментный белковый компонент – «рилизинг-фактор», нарушающий связь витамина B_{12} и гастромукопротеина, имеющегося в желудке человека в достаточном количестве. При этом развитие анемии зависит от локализации паразита: чем дистальнее он находится, тем меньше выражена анемия, так как витамин B_{12} успевает связываться с гастромукопротеином и всосаться в желудочно-кишечном тракте. Для анемии при дифиллоботриозе характерен мегалобластический тип кроветворения (появление мегалобластов, снижение числа эритроцитов, анизацитоз, повышение цветового показателя, возможен лейкоцитоз со сдвигом вправо). Частота встречаемости дифиллоботриозной анемии не превышает 2% от числа инвазированных. Поглощение цестодами большого количества витамина B_{12} определяется их высокой плодовитостью. Для производства яиц цестоды, как и нематоды, нуждаются в значительных энергетических ресурсах, и витамин B_{12} играет

роль катализатора плодовитости при высоких темпах роста паразитов. Неясным считается не причина её возникновения, а причина нехватки витамина B_{12} . Она может развиваться вследствие поглощения витамина гельминтом, нарушения его обмена и использования в инвазированном организме. Широкий лентец способен отщеплять витамин B_{12} от фактора Кастла [12].

Нами впервые установлено наличие витамина Е в целых гельминтах. У цестод его количество практически равно содержанию витамина в сыворотке крови здорового человека или оно чуть-чуть выше. Цестоды непрерывно регенерируют свое тело, постоянно отпочковывая зрелые проглоттиды с большим количеством яиц. На формирование последних расходуется витамин Е независимо от того поглощается последний из тканей хозяина или синтезируется самим паразитом. При изучении содержания витамина Е у больных при цестодозах оказалось, что его величины были ниже контрольных показателей (при тениаринхозе на 25%, при тениозе – 22,6%, при гименолепидозе – 25,5% и при дифиллоботриозе – 20,8%).

При цестодозах наблюдается снижение уровня витамина А в инвазированном организме. Нарушение обмена витамина А при гельминтозах можно рассматривать как отражение нарушения процессов свободнорадикального окисления, которое обусловлено реакцией организма хозяина на заражение паразитами и развитием иммунных реакций на инвазию, а также участием витамина в синтезе антипаразитарных антител [13].

В настоящее время показано, что витамины С, Е, А и каротиноиды играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительных процессов, а также в стабилизации генома в организме [14, 15, 16]. Результаты наших исследований свидетельствуют о значительном снижении в инвазированном организме витаминов С, B_1 , B_{12} , А и Е. Изменение содержания и активности антиоксидантов отражает их повышенное потребление и/или снижение их синтеза в организме. Все это объясняет целесообразность включения в терапию гельминтозов наряду со специфическими препаратами лекарственных форм,

дающих существенный антиоксидантный эффект (витамины С, Е, А).

При цестодозах нарушаются ферментативные и моторные функции отделов пищеварительной системы (желудка, кишечника, печени, желчевыводящих путей), что приводит к нарушению процессов переваривания и всасывания пищевых продуктов. Развивается дисбактериоз, угнетается антитоксическая, белковая и пигментообразовательная функции печени, снижается секреция желудочного сока.

1.2. Локальное воздействие паразитов на хозяина.

Гельминты являются чужеродными агентами для организма человека. Поэтому, где бы не поселились у человека, они оказывают механическое, химическое и другие воздействия на окружающие органы и ткани.

Во-первых, гельминты оказывают механическое давление на органы и ткани в местах паразитирования, что может приводить к закупорке протоков, полостей, дыхательных путей, кровеносных сосудов, атрофии тканей или даже органа. Например, пузырь эхинококка вследствие механического давления вызывает атрофию печеночной паренхимы, цистицерки свиного цепня – атрофию мозговой ткани. Скопление цепней может вызвать закупорку кишечника. Нарушаются структура и функции энтероцитов не только в местах закрепления гельминта, но и на значительном по протяженности участке кишечника. При интенсивной инвазии может развиваться кишечная непроходимость. Известны случаи перфорации тонкой кишки. Выделение члеников бычьего цепня из организма инвазированного человека происходит в дневное время, вне акта дефекации. Членики активно выползают через анальное отверстие и некоторое время перемещаются по телу человека, напоминая пациенту непроизвольную дефекацию и ощущение ползания чего-то липкого и холодного.

Во-вторых, половозрелые цестоды вызывают механические повреждения тканей присосками, крючьями. Например, свиной, бычий и карликовый цепни, широкий лентец повреждают

присосками, крючьями слизистую кишечника. Патогенное влияние невооруженного цепня обусловлено действием его присосок и активно подвижных элементов стробилы, которые повреждают слизистую, раздражают рецепторы кишечника и влияют на моторную и секреторную функции желудочно-кишечного тракта в целом. Прохождение проглоттид через баугиниевую заслонку может сопровождаться болевым синдромом, напоминающим приступ аппендицита. Боли возникают при внедрении члеников в червеобразный отросток и развитии воспалительных процессов в его слизистой [4]. Прикрепляясь к слизистой оболочке тонкой кишки, лентец широкий ущемляет ее своими ботриями, что приводит к ее местному изъязвлению, некротизации и атрофии. В местах фиксации карликового цепня к слизистой оболочке кишки вследствие механического сдавливания эпителия ворсинок присосками и повреждения последних крючьями развиваются некрозы. Очаговые поражения могут сливаться, образуя значительные дефекты слизистой оболочки кишки. Поражение слизистой оболочки отмечается в местах соприкосновения с ней стробилы гельминта. Под влиянием выделяемых карликовым цепнем ферментов происходит деформация ворсинок, уплощение цилиндрического эпителия, отек и лимфоцитарно-эозинофильная инфильтрация стромы и подслизистого слоя. Однако благодаря высокой регенеративной и компенсаторной способности тонкого кишечника у длительно болеющих гименолепидозом общее состояние остается удовлетворительным.

При аутоинвазии из кишечника человека зрелые членики свиного солитера могут забрасываться в желудок и перевариваться, в результате чего онкосферы внедряются в капилляры и с током крови заносятся в различные органы и ткани. Примерно через 2 месяца они превращаются в цистицерков, которые оказывают механическое воздействие на окружающие ткани. Возникающая вокруг цистицерка капсула уплотняется. Все нарушения ткани, вызванные механическим действием паразита, сохраняются. Погибший паразит подвергается обызвествлению.

В-третьих, цестоды вызывают механическое и химическое раздражение интерорецепторов, рефлекторно влияющих через центральную нервную систему на состояние систем органов, что влияет на глубину сна, физическую и умственную работоспособность человека. Больные гименолепидозом дети отстают в физическом и умственном развитии от своих сверстников на 2–3 года.

Постоянное выползание члеников из заднего прохода и их передвижение по коже угнетающе действует на психику больного. Механическое, а возможно, и токсическое раздражение нервных окончаний в кишечнике приводит к нарушениям функций различных органов пищеварительной системы. При дифиллоботриозе возможно развитие эпилептиформных судорог. Еще С.П. Боткин указывал, что симптомокомплекс эпилепсии при дифиллоботриозе развивается в результате раздражения гельминтами нервов кишечной стенки. Однако эпилептиформные припадки наблюдаются редко и главным образом у детей, что объясняется особенностями функционирования их центральной нервной системы (склонностью к генерализованным реакциям раздражения и торможения). Дискенезия выводящих путей печени и поджелудочной железы развивается вследствие нервно-рефлекторных воздействий цестод.

Поражение нервной системы при дифиллоботриозе возникает на фоне дефицита витамина В₁₂ и проявляется в виде фуникулярного миелоза. Психогенное влияние инвазии приводит к снижению настроения, синдрому гельминтофобии, который может сохраняться и после дегельминтизации. Пациентов могут беспокоить головные боли, головокружение, нарушение сна (чаще сонливость), утомляемость, слабость.

В-четвертых, цестоды могут вызывать непосредственное поражение центральной нервной системы при локализации их в головном и спинном мозгу. В зависимости от локализации паразита, его размеров, характера выделяемых гельминтом веществ, эти поражения могут влиять на функции разных органов и систем. Например, локализация цистицерка свиного цепня в гипоталамусе может сопровождаться повышением температуры

тела, сонливостью, изменениями процессов кроветворения. При нейроцистицеркозе отмечаются васкулиты, глиальные реакции, иногда картина энцефалита. Важное значение имеет «гофрированное» расположение широкого лентеца внутри кишечника, что способствует распираанию стенок и возникновению висцеро-висцеральных патологических рефлексов вследствие интенсивного механического воздействия.

В-пятых, местное воздействие продуктов жизнедеятельности цестод и хроническое механическое раздражение в сочетании с аллергическими реакциями вызывают в ряде случаев пролиферацию или метаплазию клеток хозяина: разрастание соединительной ткани, изменение типа эпителия слизистых оболочек, образование цист и капсул вокруг паразита. Считается доказанным наличие связи между хроническими воспалительными реакциями, развивающимися в организме человека при цестодозах, и развитием злокачественных новообразований. Например, имеется тесная связь между эхинококкозом и развитием гепатокарциномы [7].

1.3. Гельминты как стресс-агенты.

Паразиты, их мигрирующие личинки являются сильнейшими раздражителями (стресс-агентами), вызывающими активизацию гипофиз-надпочечниковой системы человека, которая активно включается в защитные реакции инвазированного организма.

При действии различных раздражителей в организме возникает комплекс неспецифических реакций, названный в 1936 г. Г.Селье общим адаптационным синдромом. В развитии реакции стресса выделяют три стадии. В первой стадии «тревоги» – происходит раздражение рецепторов, усиливается выделение адреналина, повышается уровень сахара в крови, усиливаются и учащаются сокращения сердца, возрастает артериальное давление. Во второй стадии – «резистентности» – стимулируется выработка специальными клетками нейrogормона либерина, который влияет на переднюю долю гипофиза. Последняя выделяет адренокортикотропный гормон и усиливает

продукцию гормонов коры надпочечников, повышающих устойчивость организма к действию стрессорных раздражителей. Третья стадия «истощения» наступает в тех случаях, когда напряжение столь велико, что кора надпочечников не в состоянии дать необходимое количество гормонов. Это может привести к смерти. Адаптационный синдром является физиологической реакцией против возникновения болезни.

В первые 1–2 недели в ответ на внедрение паразита в организм хозяина отмечается повышение секреции адренокортикотропного гормона гипофиза, глюкокортикоидов коры надпочечников как защитная реакция на инвазию. В дальнейшем вследствие длительного постоянного раздражения гельминтами гипофиз-надпочечниковой системы наблюдается снижение секреции гормонов. Активное участие этой системы в ответной реакции организма доказано при гименолепидозе и других гельминтозах. Исходя из факта функциональной недостаточности коры надпочечников, предложено лечение гельминтозов с аллергическими симптомами кортикостероидами как в плане заместительной, так и патогенетической терапии.

Кроме классического стресса, развивающегося на внедрение гельминта в организм хозяина, у последнего параллельно отмечается окислительный стресс, обусловленный повреждением антиоксидантных систем. Первые работы в этом направлении были выполнены В.С. Гевондяном в 1970–1974 гг. [18, 19], который показал, что при миграционном аскаридозе у морских свинок спустя 2–4 часа после заражения отмечается снижение концентрации эндогенных тиолов, сульфгидрильных (SH-) групп и увеличение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), в частности, малонового диальдегида (МДА). Введение экзогенных тиолов (α -пенициламина, цистеина) снижало эндогенную токсемию продуктами ПОЛ, особенно в мозгу и надпочечниках.

У больных гименолепидозом отмечено повышение интенсивности ПОЛ в мембранах эритроцитов за счет роста уровня МДА, который зависел от давности и тяжести заболевания [20]. В.Я. Бекишем и соавт. [21] было показано, что

гименолепидозная инвазия у мышей-самцов линии СВА сопровождается нарушением хода свободнорадикальных процессов в семенниках хозяина. На 6-й и 14-й дни после заражения в дозе 20 яиц/г массы тела животного наблюдалось повышение концентраций продуктов ПОЛ (ДК, МДА) и снижение активности ферментов антиоксидантов – каталазы, СОД. Наиболее значимые сдвиги свободнорадикальных процессов наблюдались на 14-й день инвазии. Нарушение свободнорадикальных процессов в гонадах при гименолепидозе является одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина [21]. Показано, что сыворотка крови больных неосложненным эхинококкозом обладает стимулирующим действием на продукцию супероксида нейтрофилами, которое постепенно снижалось после удаления эхинококкового пузыря [22].

Экскреторно-секреторные продукты плероцеркоидов цестоды *Spirometra erinacei europaei* стимулируют в гепатоцитах мышей экспрессию гена, ответственного за синтез индуцибельной NO-синтазы [23]. При экспериментальном альвеолярном эхинококкозе у мышей показано увеличение продукции NO макрофагами хозяина, а также увеличение экспрессии гена индуцибельной NO-синтазы в клетках селезенки и поджелудочной железы [24]. В плазме больных эхинококкозом с поражениями печени и легких отмечается возрастание уровней продуктов деградации NO (NO_2^- , NO_3^-), которое коррелирует с повышением у них активности интерферона и интерлейкина - 6 [25].

При гельминтозах происходят сложные процессы в системе паразит-хозяин, связанные с обоюдным повышением выработки свободных радикалов и активацией или снижением активности компонентов антиоксидантной защиты. В какой-то момент течения инвазии выработка свободных радикалов в организме хозяина становится нерегулируемой. Эти процессы начинают повреждать не только паразита, но и собственные клетки хозяина. Последний подвергается окислительному стрессу. При этих явлениях наибольшую опасность представляют процессы мута-



Рис. 1.1. Развитие окислительного стресса в организме хозяина при гельминтозах.

генного повреждения генетического материала как соматических, так и генеративных клеток хозяина [26].

Механизмы окислительного стресса в тканях хозяина до конца не изучены. Однако, основываясь на изложенных выше результатах, можно считать, что гельминты, проникнув в организм хозяина, инициируют в нем запуск защитных реакций (рис. 1.1). Последние заключаются в направленном на уничтожение гельминтов повышении выработки АФК макрофагами и другими клетками, активации NO-синтазы с последующим ростом NO, из которого образуется ONOO⁻. Синхронно стимулируется образование каталазы, СОД, глутатион-пероксидазы, глутатионредуктазы с возможным последующим истощением функции антиоксидантных механизмов. Гельминты в свою очередь мобилизуют свои защитные реакции на синтезируемые хозяином АФК и NO, которые заключаются в синтезе глутатион-S-трансфераз, СОД, пероксидаз, NO-синтазы. Активация этих ферментов приводит к последовательному повышению O₂⁻, H₂O₂ и [•]ОН, а также NO, из которого образуется N₂O₃. В течение инвазии гельминты избирательно поглощают необходимые для их жизнедеятельности витамины-антиоксиданты (С, Е, β-каротин). Все вышеуказанные процессы нарушают баланс между уровнем образования АФК и эффективностью действия антиоксидантных механизмов клеток хозяина, что приводит к окислительному стрессу в его тканях. Последний сопровождается повреждениями наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина. Мутагенные проявления окислительного стресса в геноме хозяина могут характеризоваться ростом генных мутаций, одно-, двуцепочечными разрывами ДНК, хромосомными aberrациями и хроматидными обменами, а также анеуплоидными нарушениями.

1.4. Роль наследственных факторов паразита и хозяина в развитии инвазионного процесса.

Генетические факторы хозяина имеют важное значение в формировании инвазионного процесса при гельминтозах. Этот вывод был получен в работах, выполненных в 70–90-х годах XX века.

Известно, что система HLA у человека играет важную роль в генетике тканевой совместимости. Она контролирует иммунный ответ на различные антигены, распознавание самих антигенов, регуляцию различных типов клеток, участвующих в иммунном ответе. Установлено большое число заболеваний, которые имеют ассоциации с определенными аллелями или гаплотипами системы HLA. В частности показана связь системы HLA и иммунной реакции у лиц, страдающих эхинококкозом [27]. Допускается, что кроме системы HLA, устойчивость к гельминтам у человека может кодироваться и другими генами, не связанными с этой системой.

Нами установлено, что при тениаринхозе, тениозе, гименолепидозе и дифиллоботриозе происходят цитогенетические нарушения в лимфоцитах крови человека, в клетках костного мозга, в сперматогониях, сперматоцитах, сперматиде и сперматозоидах лабораторных животных [28]. У них отмечаются изменения структуры и числа хромосом, уровень которых коррелирует с периодами высокой биологической активности паразитов в организме хозяина, а также связан с продолжительностью жизненных циклов клеток сперматогенеза и костного мозга. Инвазия гельминтами оказывает не прямое действие на наследственный аппарат человека. Гельминты не могут контактировать с ядерным аппаратом клеток человека, поэтому таковым действием должны обладать метаболиты паразитов, переносимые током крови, лимфы, тканевой жидкостью. Важным пусковым моментом в этом процессе является нарушение активности ферментов антиоксидантной системы хозяина и повышение уровня свободных радикалов, отмечающихся при инвазиях.

При изучении паразитарных заболеваний можно констатировать, что характер распределения заражённых людей и интенсивность инвазии среди них в большей степени определяются особенностями наследования резистентности и чувствительности к заражению, чем вероятностью контакта с возбудителем [29]. Генотип хозяина (человека, млекопитающих) в целом известен, но учитываются далеко не все генные маркеры, которые обеспечивают устойчивость и чувствительность к заражению гельминтами.

Среди первых генных маркеров при определении чувствительности человека к заражению гельминтами было обращено внимание на гены групп крови по системе АВ0. J. Oliver-Gonzalez [30] первым обратил внимание на роль у паразитов антигенов общих с антигенной структурой их хозяев, что позволило предположить существование у людей генетически детерминированной предрасположенности к заражению паразитами, обладающими аналогичными антигенами [31, 32].

С.Р. Магдиева первой [33] установила наличие антигена В у лентеца широкого и антигена А у бычьего цепня. Среди больных с кишечными цестодозами (тениаринхоз, дифиллоботриоз, гименолепидоз) преобладают лица с В(III) группой крови [33, 34]. По мнению Р.Э. Чобанова и А.А. Салехова [35] групповая принадлежность крови при равном риске заражения может влиять на заражаемость и заболеваемость эхинококкозом. Групповые антигены крови по мнению авторов не могут полностью определять заболеваемость эхинококкозом. Их можно использовать только в качестве маркеров для выявления групп населения повышенного риска заражения.

На предрасположенность к паразитарным заболеваниям могут влиять и другие генетические маркеры, в частности, антигены комплекса HLA [27]. У больных эхинококкозом отмечается повышенная частота антигенов HLA-A9, HLA-B35, HLA-DR4 [36, 37]. Раздельный анализ роли антигенов HLA в реализации гидатидозного и альвеолярного эхинококкозов свидетельствует о том, что антигены HLA-B5 и HLA-B18

способствуют реализации лишь гидатидозного эхинококкоза [38]. У детей с HLA-A24(9) и HLA-B13, 44(12), 51(5) чаще развивается клиническая форма однокамерного эхинококкоза [39]. Допускается, что высокая частота носительства одних антигенов HLA или отсутствие других является результатом естественной селекции, определяющей состояние системы паразит - хозяин при данной патологии [40].

Маркерами повышенного риска эхинококкоза являются следующие полиморфизмы [41] генов главного комплекса гистосовместимости и генов, кодирующих ферменты детоксикации ксенобиотиков: аллель G (Val) гена *CYP1A1*, кодирующий цитохром P-450, с предрасположенностью к заболеванию; делеционный генотип *GSTM1*, кодирующий глутатион-S-трансферазу класса μ , с развитием сочетанного эхинококкоза; аллели генов HLA *DQB1*02* и *DRB1*03* с риском возникновения осложнений, связанных с нагноением кисты. Распространенность этих аллелей и генотипов в разных популяциях может значительно отличаться потому, что различие маркеров восприимчивости является одним из механизмов генетической изоляции очагов эхинококкоза. На основании обнаружения маркеров можно лишь прогнозировать повышенный риск заболевания и характер течения цистного эхинококкоза и рекомендовать меры его профилактики. Ассоциация системы HLA с паразитарными болезнями может определять не чувствительность организма к инвазии, а характер течения и форму болезни [41].

Пока остается малоизученным вопрос о мутагенном воздействии метаболитов цестод на генетический аппарат хозяина, выяснение которых позволит установить механизмы чувствительности хозяина к внедрению паразита и понять причины нарушения его иммунного гомеостаза. Показано, что инвазия цистицерками *T. solium* приводит к повышению уровней хромосомных aberrаций, гиперплоидных клеток [42, 43], сестринских хроматидных обменов [44] в лимфоцитах зараженных свиней с наибольшей выраженностью на 6–8-й неделе после заражения. Считается, что свиные цепни

продуцируют вещества, которые вызывают генетическую нестабильность в клетках хозяина и могут приводить к малигнизации последних [44].

В.Я. Бекишем и соавт. [45] были изучены анеугенные и кластогенные воздействия метаболитов карликовых цепней на хромосомные наборы клеток хозяина, которые характеризовались увеличением гиперплоидных и аберрантных клеток в костном мозге инвазированных животных. Анеугенное и кластогенное воздействия метаболитов карликовых цепней были максимально выражены на 3–14-й дни от начала заражения. В этот период паразит развивается из цистецеркоида в имагинальную стадию и проявляют высокую биологическую активность [46].

L.A. Herrera et al. [47, 48], применив высокочувствительные цитогенетические методы (оценка хромосомных aberrаций гибридизацией *in situ*, цитокенезис-блокирующий микроядерный тест), показали, что в лимфоцитах периферической крови больных нейроцистицеркозом повышаются уровни микроядер, хромосомных aberrаций (1, 2, 4 пары хромосом) и транслокаций (7, 11, 14 пары хромосом). По мнению авторов, эти изменения могут стимулировать у больных гематологическую раковую трансформацию.

На основании выше изложенного можно констатировать, что при развитии цестодозов у человека наблюдаются повреждения наследственного аппарата его соматических клеток. Паразиты могут вызывать хромосомные и геномные мутации. Однако, механизмы возникновения этих повреждений пока не нашли должного объяснения и требуют скорейшего разрешения. В этом аспекте необходимо исследовать фармакологические аспекты защиты наследственного аппарата человека от повреждающего воздействия метаболитов гельминтов.

В 1999 г. В.Я. Бекишем [49] была выдвинута гипотеза, что метаболиты гельминтов могут вызывать не только нарушения в генетическом аппарате соматических клеток хозяина, но и в его генеративных клетках и являться потенциальными мутагенами половых клеток млекопитающих и человека [50]. Установлено, что метаболиты карликовых цепней обладают кластогенным

воздействием на генеративные клетки сперматогенеза хозяина, вызывая рост микроядеросодержащих сперматогониев, сперматоцитов и сперматид в семенниках мышей. Уровни нарушений в геноме хозяина при инвазиях зависят от стадий развития паразитов и максимально выражены на личиночной и имагинальной стадиях развития при гименолепидозе. Тяжесть цитогенетических повреждений в наследственном аппарате клеток сперматогенеза хозяина зависит от дозы введенного инвазионного материала при заражении и кратно возрастает при ее увеличении в линейной зависимости. Изучение влияния трехкратной подкожной сенсибилизации белковыми соматическими продуктами из карликовых цепней на изменения микроядерного теста в клетках семенников мышей линии СВА показало, что на 28-й день опыта уровень сперматоцитов с микроядрами превышает в 6 раз показатель интактного контроля. На основании этих данных был сделан вывод, что сенсибилизация белковыми соматическими продуктами из *H. папа* вызывает нарушения в наследственном аппарате предшественников генеративных клеток экспериментальных животных, которые характеризуются увеличением числа сперматоцитов с микроядрами в семенниках мышей линии СВА [50].

Метаболиты карликовых цепней, свиного и бычьего солитеров, лентеца широкого обладают генотоксическим воздействием на конечную стадию сперматогенеза – сперматозоиды семенников, обуславливая повышение уровня этих клеток с поврежденной одноцепочечной ДНК. Увеличение числа сперматозоидов с денатурированной молекулой приходится на периоды высокой биологической активности паразитов – развитие личинок, их миграцию, достижение половой зрелости [51, 52].

Инвазии свинными и бычьими цепнями золотистых хомяков сопровождаются генотоксическим эффектом в соматических клетках хозяина в виде роста количества одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток костного мозга [52].

Трехкратная подкожная сенсibilизация белковыми соматическими продуктами из тканей *T. solium*, *T. saginatus* и *D. latum* проявляется генотоксическим эффектом в соматических клетках костного мозга и генеративных клетках семенников мышей линии СВА, который характеризуется ростом одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток. Рост повреждений ядерной молекулы ДНК клеток зависит от дозы белковых соматических продуктов из тканей цестод и достоверно возрастает при ее увеличении [52].

Белковые соматические продукты из тканей *T. solium* и *T. saginatus* при трехкратной подкожной сенсibilизации проявляют цитотоксическое воздействие в виде роста апоптотических клеток костного мозга и семенников. Белковые соматические продукты из тканей цестод обладает дозозависимым цитотоксическим воздействием [50].

При гименолепидозе отмечается снижение активности сперматогенеза за счет пониженного выхода сперматозоидов в придатки у зараженных мышей. Снижение активности сперматогенеза у мышей при гельминтозах можно связать с тем, что сперматогонии, а также предшественники сперматозоидов (сперматоциты 2-го порядка, сперматиды) с поврежденным генетическим аппаратом в большинстве случаев оказываются нежизнеспособными и либо погибают, либо не проходят следующие стадии развития. Это снижает выход числа сперматозоидов в придатки семенников инвазированных мышей. Повреждение наследственного аппарата клеток сперматогенеза может быть связано с непосредственным воздействием метаболитов личинок и половозрелых форм гельминтов на геном клеток хозяина, активацией свободнорадикальных процессов в организме хозяина при паразитозах, а также с неспецифическим ответом организма хозяина на внедрение чужеродных субстанций. Инвазия мышей-самцов линии СВА яйцами карликовых цепней, хомяков плероцеркоидами широкого лентеца сопровождается нарушением хода свободнорадикальных процессов в семенниках хозяина. Наиболее значимые сдвиги свободнорадикальных процессов наблюдались на ранних стадиях

инвазии. Нарушение свободнорадикальных процессов в гонадах при гельминтозах может быть одним из ведущих механизмов повреждения наследственного аппарата клеток хозяина, которые обусловлены ответом организма хозяина на внедрение паразита и запуском свободнорадикальных процессов, обеспечивающих их изгнание [50].

С точки зрения химического мутагенеза все ксенобиотики делят на два класса, которые известны как мутагены прямого и непрямого действия [53, 54]. Вещества первого типа атакуют нуклеофильные сайты ДНК, приводя их к изменениям. Вещества второго типа вызывают мутагенные и канцерогенные эффекты. Известно, что цистицерки *T. solium* секретируют специфические низкомолекулярные РНК - пептиды, способные вызывать генетическую нестабильность в организме хозяина при инвазии, трансформируя эмбриональные клетки сирийских хомяков и вызывая рост числа лимфоцитов крови доноров с микроядрами, хромосомными повреждениями *in vitro* [44, 55]. Механизмы, благодаря которым эти РНК - пептиды вызывают повреждения хромосом и трансформацию клеток млекопитающих, не изучены. Однако известно, что другие схожие низкомолекулярные U5 РНК - пептиды способны вызывать хромосомные aberrации и трансформацию клеток мышей *in vitro* [56, 57].

Прямым или непрямым мутагенными воздействиями могут обладать различные белки и белковые ферменты (антиферменты, трофогены, гистолизины, тилакогены) гельминтов, экскретируемые и секретируемые паразитами в ткани хозяина во время инвазии [58]. Большое значение в жизнедеятельности гельминтов принадлежит протеазам, которые выполняют различные патогенетические функции у гельминтов и вовлекаются в различные взаимодействия в системе паразит-хозяин. В тканях кист *Taenia crassiceps* хроматографически была обнаружена цистеин-протеаза с моль.м. 43 кДа, активность которой снижалась при воздействии хлорометилкетоновыми ингибиторами, но не изменялась ингибиторами серин-, аспартат- и металлопротеаз. Считается, что этот фермент может играть важную роль во взаимодействии кист паразита с

иммуноглобулинами хозяина, а также быть потенциальной целью при антипаразитарной химиотерапии [59]. В секреторных продуктах метацестод *E. multilocularis* M. Walker et al. в 2004 г. [60] идентифицировали специфический Em492 антиген, который имел соотношение белка к углеводу 0.25, реагировал с рядом лектинов, был чувствителен к периодату натрия, но не разрушался протеазами. Em492 антиген не имел цитотоксичности, обладал иммуносупрессивным действием и был способен угнетать пролиферацию спленцитов хозяина вокруг паразита в течение инвазии [60]. Личинки *E. granulosus* во время инвазии преимущественно секретируют белковый “антиген 5”, который состоит из двух полипептидов с моляр.м. 22 и 38 кДа, обладает высокой иммуногенностью и выраженными протеолитическими свойствами, сходными с трипсином [61]. Коррацидии и плероцеркоиды *S. erinacei europeii* во время активной миграции в тканях хозяина секретируют и экскретируют катепсин-L-подобную цистеин-протеазу с моляр.м. 27 кДа [62].

Сравнительно недавно были открыты генетически детерминированные новые белки гельминтов, способные ингибировать протеазы человека. Структурные особенности этих веществ, экзон-интронная организация генов вносят важный вклад в понимание синтеза гельминтами ингибиторов протеаз. Ингибиторы ферментов гельминтов вызывают сбалансированный конфликт между хозяином и паразитом на молекулярном уровне [63]. Ингибиторы ферментов обладают эмбриотоксическим и тератогенным действиями, достоверно повышая число погибших эмбрионов и вызывая рост числа зародышей с пороками развития [64, 65].

Таким образом, можно допустить, что гельминты в течение инвазии секретируют и экскретируют ферменты непосредственно воздействующие на геномную ДНК хозяина (одно-, двуцепочечные эндонуклеазы, дезоксирибонуклеазы, низкомолекулярные РНК) и ДНК-оплетающие белки, нарушая целостность наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина, то есть обладают прямым

мутагенным действием. В то же время гельминты синтезируют большое количество специфических низкомолекулярных белков и протеаз, функции которых до конца не изучены. Эти вещества могут обладать прямым или косвенным воздействием. Большая роль в мутагенезе при гельминтозах принадлежит ингибитором протеаз, так как достоверно установлено, что часть из них (ингибиторы протеаз аскарид) обладают тератогенным действием, которое близко к мутагенному [66]. Возможно, тератогенное воздействие связано со сложными процессами в организме хозяина при контакте с ингибиторами протеаз гельминтов и последующим образованием генотоксических продуктов, а также снижением активности процессов репарации в организме хозяина. Ведущую роль в дестабилизации генома хозяина при гельминтозах оказывает окислительный стресс в его организме [50]. Косвенное мутагенное воздействие метаболитов гельминтов может быть обусловлено наличием в них веществ, обладающих мутагенной активностью, которые могут приводить к стимуляции пролиферации, нарушениям хода митоза, снижению репаративных возможностей и, как результат, увеличению вероятности образования мутаций. В будущем все составляющие прямого и косвенного мутагенного воздействия метаболитов гельминтов необходимо детально изучить.

Поскольку количество больных гельминтозами превышает сотни миллионов человек, следует помнить, что гельминты могут способствовать росту генетического груза в человеческих популяциях. Скорейшее изучение мутагенного воздействия метаболитов гельминтов на генетический аппарат человека позволит познать причины нарушения иммунного гомеостаза больного организма, разработать принципы терапии и профилактики гельминтозов.

Изучение роли генетических факторов обеих сочленов системы паразит-хозяин имеет принципиальное значение для понимания формирования инвазионного процесса, вопросов патогенеза и профилактики гельминтозов, а также для понимания экологических механизмов вида *Homo Sapiens*.

1.5. Влияние гельминтов на иммунный гомеостаз инвазированного человека.

В организме человека гельминты вызывают широкий спектр иммунологических реакций, природа и механизмы которых уникальны. По интенсивности они нередко отличаются от аналогичных реакций при бактериальных, вирусных и других инфекциях вследствие особенностей морфологии и биологии гельминтов. К числу этих особенностей следует отнести: крупные размеры гельминтов, их межклеточную, а не внутриклеточную, как у бактерий, локализацию; чрезвычайную сложность структуры и разнообразие жизненных функций; выраженную цикличность развития со сменой обитания разных стадий; значительные различия морфологической структуры, характера обмена, антигенных и иммунных свойств разных стадий развития. В силу указанных причин иммунный ответ при гельминтозах характеризуется относительно слабой напряженностью при однократном заражении, его зависимостью от количества поступающего в организм инвазированного материала, относительно коротким сроком действия, сменой напряженности и характера проявлений на разных стадиях развития инвазии.

Ткани и продукты обмена гельминтов могут быть источником большого числа антигенов, которые классифицируют на эндогенные и экзогенные. Эндогенные антигены связаны преимущественно со структурой гельминта. Они чаще всего становятся доступными для иммунной системы человека только после гибели паразита в тканях. Множественность структурных антигенов и их сходность у родственных и даже неродственных паразитов создает диагностические трудности при постановке серологических реакции, т.к. могут возникать перекрестные реакции. Экзогенные антигены – это вещества, выделяющиеся в процессе нормального роста и развития гельминта.

Токсины (греч. *toxicon* – яд) у паразитов, несмотря на частое упоминание в литературе, не выявлены, и нет никаких оснований говорить о токсическом действии гельминтов на организм человека. Вещества, описываемые разными авторами в качестве

токсинов гельминтов, оказались банальными продуктами обмена веществ, лишенными специфичности.

Гельминты выделяют секреторно-экскреторные продукты своей жизнедеятельности, которые являются экзоантигенами и могут оказывать многообразное воздействие на организм человека. Д.Я. Киршенблат в 1958 г. предложил их разделить на четыре группы [58].

Первую группу составляют гистолизины, которые вызывают нарушения целостности тканей человека, их ферментативное расплавление. Они играют важную роль для гельминта при внедрении в тело человека, во время миграций, при выходе наружу, а также при выделении половых продуктов и личинок паразита. Антиферменты гельминтов (вторая группа) препятствуют действию ферментов, вырабатываемых организмом человека. Благодаря антиферментам гельминты не перевариваются в желудочно-кишечном тракте, блокируют действие фагоцитов, препятствуют свертыванию крови человека. Трофогонии (третья группа) вызывают в организме приток пищевых веществ к месту обитания паразита. Тилакогены (четвертая группа) обуславливают реактивные разрастания тканей в месте нахождения личинок гельминтов, чему препятствует ионы селена [68]. Поскольку гистолизины, антиферменты, трофогонии и тилакогены являются, в основном, продуктами белковой природы, они выступают как очень сильные антигены. Другим источником экзогенных антигенов являются вещества, образующиеся в процессе линьки личинок гельминтов.

Дополнительным фактором патогенеза цестодозов является sensibilization организма хозяина продуктами обмена и распада возбудителя. Паразитирование в кишечнике человека широкого лентеца сопровождается выделением большого количества метаболитов паразита, которые, всасываясь в кровь, приводят к sensibilization организма и развитию аллергических реакций, о чем свидетельствует эозинофилия, наиболее выраженная при свежей инвазии. Впоследствии аллергические явления стихают, что, возможно, связано с процессами «антигенной мимикрии», в

результате которых антигены паразита становятся сходными с белками хозяина. Аллергический компонент наиболее ярко проявляется в течение первого года инвазии в виде эозинофилии периферической крови, эозинофильной инфильтрации слизистой желудочно-кишечного тракта, гипергистаминемии.

Выраженность иммунологических реакций при гельминтозах определяется количеством антигена, путем и способом его «представления» иммунной системе человека. Большая часть паразитарных антигенов поступает в макрофаги. Исключение составляют антигены, связанные с мембранами, которые могут непосредственно активизировать В-клетки. В результате активизации В-клеток образуются серии клонов пролиферирующих плазматических клеток, секретирующих иммуноглобулины всех классов. Случаи стойкого приобретенного иммунитета к гельминтам у человека неизвестны. Длительное сохранение гельминтов в организме человека определяется главным образом продолжительностью их жизни. После достижения половой зрелости гельминты обычно становятся нечувствительными к иммунным механизмам хозяина.

При гельминтозах развиваются реакции гиперчувствительности всех четырех типов. Первый тип — IgE-индуцированная гиперчувствительность немедленного типа — развивается на поверхности тучных клеток при взаимодействии антигенов гельминтов с IgE-антителами. Из гранул тучных клеток выделяются гистамин, гепарин, серотонин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии, а также анафилактический хемотоксический фактор эозинофилов, происходит активация кининов, содержащихся в плазме. Типичными примерами реакции такого типа являются местная или общая анафилактическая реакция, развивающаяся после разрыва эхинококковой кисты, при постановке внутрикожных реакций.

Второй тип — комплемент-зависимые цитологические реакции, которые развиваются в результате связывания антитела с антигеном на поверхности клеток организма. При этом

происходит активизация системы комплемента с последующим разрушением клетки. Такая форма иммунологических реакций при гельминтозах наблюдается редко. Иммунологически детерминированный лизис эритроцитов встречается при шистосомозах.

Третий тип — реакции иммунных комплексов обусловлены образованием комплексов антиген-антитело в тканях (типичный феномен Артюса), в сосудистом русле, приводящих к развитию воспалительной реакции, отека, инфильтрации нейтрофилами и повреждению клеток тканей хозяина. Развитие тканевой реакции иммунных комплексов при гельминтозах сопровождается образованием эозинофильных инфильтратов. Эозинофилы обладают хемотаксисом по отношению к иммунным комплексам. Феномен Артюса может развиваться в коже при постановке аллергического кожного теста на антиген *E. granulosus*.

Четвертый тип — клеточные иммунные реакции замедленного типа связаны со специфически сенсibilизированными Т-лимфоцитами, которые накапливаются в очаге поражения. Выделяемые этими клетками лимфокины вызывают скопление и активацию макрофагов, в результате чего в очаге поражения формируется гранулема. С механизмами клеточного иммунитета связаны замедленные кожные реакции, наблюдающиеся после внутрикожного введения антигенов гельминтов. Эти реакции наблюдаются при эхинококкозе и других гельминтозах, однако для диагностики последних они применяются сравнительно редко.

Нередко встречаются реакции смешанного типа, которые часто усиливаются после гибели паразита в тканях. Этим объясняется неблагоприятное побочное действие химиотерапии тканевых гельминтозов.

В регуляции иммунного гомеостаза при гельминтозах важная роль принадлежит нервным и, в частности, адренергическим и холинергическим механизмам. Симпатoadреналовая и парасимпатическая системы инвазированного организма оказывают существенное воздействие как на биологию паразита, так и на формирование гиперчувствительности различных типов,

особенно немедленного, при тканевых гельминтозах. Основной причиной вовлечения адренергических и холинергических механизмов в паразитарный процесс является сенсибилизация организма хозяина антигенами гельминтов.

В реализации гиперэргических реакций первого, третьего и четвертого типов важное значение придается эйкозаноидам. С ними связывают развитие механизмов изгнания гельминтов из кишечника хозяина, формирование тканевой воспалительной реакции вокруг личинок паразитов, а также выраженность аллергических проявлений инвазии.

Патологический и иммунологический процессы при гельминтозах у человека в значительной мере определяются массивностью заражения, т.е. количеством инвазионного материала, поступившего в организм. При повышении дозы заражения в организме человека увеличивается количество половозрелых гельминтов, их яиц и личинок и, соответственно, увеличивается тяжесть течения. Выраженность патологических изменений при гельминтозах находится в прямой зависимости от дозы заражения лишь до определенного порога, после достижения которого патологические изменения и летальность не изменяются.

При гельминтозах человека в ряде случаев может иметь место угнетение иммунного ответа. Различают состояние первичного и вторичного иммунодефицита. Под первичным иммунодефицитом подразумевается врожденный, генетически детерминированный дефект иммунной системы. Первичный иммунодефицит обусловлен, очевидно, дефектом регулирующего гена и проявляется либо повреждением, либо нарушением функции Т- или В-лимфоцитов. Под вторичным иммунодефицитом понимается дефект иммунной системы, развившийся в результате присутствия в организме гельминта. Вторичный иммунодефицит может носить как специфический, так и неспецифический характер. Вторичный иммунодефицит может быть обусловлен поступлением большого количества антигенных продуктов при массовой гибели паразитов под влиянием химиотерапии, а также при назначении

иммунодепрессантов. На развитие вторичного иммунодефицита существенное влияние оказывают иммунодепрессивные вещества, выделяемые самими гельминтами (эйкозаноиды, кортикостероиды). Феномен иммуносупрессии отмечен при трихинеллезе, шистосомозе, аскаридозе и других инвазиях.

Факт влияния гельминтов на течение инфекционных заболеваний является четко доказанным. Нарушая целостность кожных покровов, слизистых оболочек, гельминты создают благоприятные условия для проникновения возбудителей инфекционных заболеваний. Мигрирующие личинки нематод могут служить распространителями микробов по организму. Микробы, осевшие в местах нахождения гельминтов, могут осложнять течение местных реакций на внедрение паразитов. Гельминты могут нарушать защитные противоинфекционные механизмы организма хозяина, вызывать общее ослабление его сопротивляемости и процессов выработки антител.

С проблемой иммунодефицита непосредственно связан факт отягощающего влияния гельминтов на течение бактериальных и вирусных инфекций. У детей, инвазированных гельминтами, плохо вырабатывается поствакцинальный иммунитет на поливакцины.

ГЛАВА 2. ГИМЕНОЛЕПИДОЗ

Гименолепидоз — заболевание, вызываемое паразитированием у человека карликового цепня, характеризующееся нарушением функций желудочно-кишечного тракта. Шифр заболевания по МКБ 10— B71.0.

2.1. Этиология и биология возбудителя.

Возбудитель — карликовый цепень, паразит человека и некоторых мышевидных грызунов (мышей, крыс, хомяков), который обитает в кишечнике хозяина. Морфологически карликовый цепень представляет собой лентовидную цестоду длиной 1–5 см, состоящую из 200–300 члеников. Ширина стробилы в начале составляет 0,1–0,15 мм, а в ее конце — 0,5–0,8 мм. Размеры паразита зависят от числа паразитирующих особей у больного (чем их больше, тем они меньше).

Тело карликового цепня состоит из сколекса, шейки и стробилы. Головка мелкая, диаметром 0,25–0,32 мм, снабжена четырьмя полусферическими присосками (80 мкм в диаметре) и хоботком, несущим венчик из 20–30 крючьев длиной 14–18 мкм. Хоботок может вдвигаться и выдвигаться внутрь в хоботковое влагалище. Паразит с помощью крючьев прикрепляется к слизистой оболочке тонкой кишки хозяина. С помощью присосок карликовый цепень может передвигаться по поверхности слизистой оболочки кишки и менять место прикрепления. От дистального конца шейки постоянно отрастают новые членики. Последние имеют трапециевидную форму. Средние членики содержат гермафродитную половую систему, а задние — почти целиком заняты разросшейся маткой, заполненной яйцами на разных стадиях развития.

Яйца овальные 40 х 53 мкм, оболочка бесцветная, двухконтурная. Эмбриофора шаровидная, в ней находится шестикрючная онкосфера, имеющая собственную тонкую оболочку, в которой отходит по 6 длинных нитей, удерживающих зародыш в центре.

Человек для карликового цепня одновременно является окончательным и промежуточным хозяином. При заглатывании субъектом перорально яиц цепня в тонком кишечнике из них освобождаются онкосферы, которые внедряются в ворсинки слизистой кишечника. Здесь через ряд переходных стадий формируются зрелые ларвоцисты – цистицеркоиды, состоящие из передней вздутой части с ввернутой внутрь головкой и хвостообразного заднего придатка. Через 4–6 суток созревшие цистицеркоиды выходят в просвет кишечника, прикрепляются к слизистой оболочке и в течение 14–15 дней достигают половой зрелости. Одновременно у человека может паразитировать до 1500 карликовых цепней. Продолжительность жизни половозрелых паразитов составляет 1–2 месяца. Зрелые концевые проглоттиды отделяются от стробилы и разрушаются в кишечнике, а освободившиеся яйца выходят с фекалиями во внешнюю среду. В некоторых случаях (при гиповитаминозах, иммуносупрессии, дискинезии органов пищеварения) может наблюдаться эндогенная аутоинвазия. Онкосферы выходят из яйцевых оболочек, внедряются в слизистую кишки и дают начало новой генерации паразитов.

В редких случаях цикл развития может происходить со сменой хозяина. Промежуточным хозяином могут быть личинки хруща из рода *Tenebrio*. В организме этих насекомых личинки развиваются до цистицеркоидов и могут сохраняться жизнеспособными до 260 дней. Человек может случайно проглотить насекомое, инвазированное цистицеркоидами, с пищей. Факультативным хозяином паразита могут быть мыши и крысы.

2.2. Эпидемиология.

Популяции карликового цепня, паразитирующие у человека, мышей и крыс, не имеют принципиальных отличий, которые позволили бы отнести их к разным биологическим видам. Проведенная генетическая характеристика трех популяций карликового цепня по 39 ферментным локусам показала, что все указанные разновидности относятся к одному виду [67].

Карликовый цепень обитает в тонком кишечнике своих хозяев. Продолжительность паразитирования составляет от одного до двух месяцев. В отдельных случаях гименолепидоз принимает длительное и упорное течение, обусловленное новым заражением, внутрикишечной аутосуперинвазией, особенностями реактивности больного.

Инвазированный карликовым цепнем человек выделяет с фекалиями яйца паразита. Выделение яиц характеризуется определенной периодичностью. У всех больных вслед за периодом непрерывного выделения яиц отмечается пауза, которая сменяется новым периодом выделения. Длительность периодов выделения и пауз зависит от интенсивности инвазии. Уровень последней у больных не может быть постоянным потому, что зависит от множества внешних и внутренних факторов. К этим факторам следует отнести: продолжительность жизни одного поколения карликовых цепней; особенности популяции возбудителя; наличие суперинвазий (экзогенных и внутрикишечных); резистентность организма, зависящую как от индивидуальных особенностей больного, так и от всевозможных факторов внешней среды (климат, питание, сопутствующие заболевания и др.).

Синантропные грызуны (домовые мыши, крысы) при определенных условиях могут быть источником заражения человека карликовым цепнем. Их участие в эпидемическом процессе обусловлено комплексом биологических, климатических и социальных факторов. В частности, плотностью популяции грызунов и степенью их инвазированности карликовым цепнем, температурой и влажностью окружающей среды, культурным уровнем населения, степенью его контакта с грызунами, социально-бытовыми условиями. Отсутствие хотя бы одного из этих факторов снижает возможность заражения человека карликовым цепнем от грызунов. В местностях с влажным и теплым климатом, благоприятствующим длительному выживанию яиц карликового цепня, при условии больших скоплений грызунов вблизи неблагоустроенных жилищ человека, вероятность

«взаимообмена» карликовым цепнем между человеком и грызунами возрастает.

Основной путь передачи инвазии является оральный, который означает, что инфекционное начало, выделяясь с фекалиями донора, должно попасть в рот реципиента. Эта передача осуществляется с помощью различных факторов внешней среды.

Факторы передачи возбудителей кишечных инфекций подразделяются на промежуточные и конечные, каждый из которых в свою очередь делится на важнейшие и второстепенные [46]. Конечные факторы обеспечивают попадание возбудителя в новый организм. Промежуточные факторы передачи могут принимать участие в распространении яиц карликового цепня. Руки могут служить и конечным, и промежуточным фактором передачи гименолепидоза. Яйца карликового цепня с горшков, стульчиков и других предметов внешней среды могут быть занесены грязными руками в рот реципиента (руки как конечный фактор передачи) или перенесены на различные предметы внешней среды (руки как промежуточный фактор). Полагают, что руки могут играть роль в передаче гименолепидоза только при свежем фекальном загрязнении [46].

Важнейшими промежуточными факторами передачи этой инвазии являются горшки, ручки и перегородки в уборных, стульчики. Однако в тех детских коллективах, где детям систематически прививаются гигиенические навыки, проводятся санитарно-гигиенические мероприятия, яйца карликового цепня на вышеперечисленных предметах внешней среды не находят вообще или обнаруживаются значительно реже. Следовательно, в таких конкретных условиях перечисленные выше важнейшие факторы передачи гименолепидозной инвазии в детских организованных коллективах теряют свое ведущее значение и становятся второстепенными. Отмечается несколько большая зараженность яйцами карликового цепня работников детских учреждений. Няни, воспитатели, матери, ухаживающие за больными гименолепидозом детьми, могут способствовать рассеиванию инвазии.

Больные гименолепидозом работники общественного питания и продовольственной торговой сети также могут стать источником заразного материала. В этих случаях их руки играют роль промежуточного фактора. Выявление этих больных происходит благодаря систематическим плановым обследованиям на выделение яиц гельминтов у этого контингента.

Проведенные нами исследования выживаемости яиц карликового цепня на различных объектах окружающей среды показали (табл. 2.1), что они могут выживать на последних и сохранять способность поражать хозяина. Учитывались только яйца с цельными оболочками, у которых медианная пара эмбриональных крючьев либо была параллельна латеральным, либо латеральные пары образовывали с медиальной угол у основания менее 45° .

Таблица 2.1

Выживаемость яиц карликового цепня на объектах внешней среды.

| Объекты среды | t°C объекта | Влажность % | Время выживания (час) | Выживаемость инвазионных яиц (%) |
|---|----------------|----------------|-----------------------------|--|
| Предметы быта (мебель, игрушки, посуда и др.) | 18–20 | 75–80 | 4–6 | 8+2 |
| Почва | 14–16 | 40–60 | 48–72 | 2+2 |
| Вода питьевая | 18–20 | 100 | 72–96 | 72+8 |
| Продукты питания | 18–20 | 50–75 | 36–48 | 82+4 |
| Овощи | 18–20 | 60–80 | 3–5 | 8+3 |

Факторами передачи гименолепидозной инвазии могут быть различные предметы обихода (мебель, игрушки, столовая посуда и т. д.), на которые яйца карликового цепня попадают через загрязненные руки или с пылью аэрогенным путем. На этих предметах яйца карликового цепня обнаруживаются довольно редко, при этом они, как правило, значительно деформированы и их приживаемость резко снижена.

При исследовании почвы в очагах гименолепидоза яйца карликового цепня находили очень редко несмотря на то, что они могут сохраняться живыми на почве в фекалиях человека в

течение 2–3 дней. Почва может быть лишь второстепенным промежуточным фактором передачи гименолепидоза.

Вода может быть как промежуточным, так и конечным фактором передачи яиц карликового цепня. В питьевой воде при комнатной температуре яйца сохраняют жизнеспособность в течение 3–4 дней. Несмотря на относительно большую продолжительность жизни яиц карликового цепня в воде, обнаруживаются они в ней очень редко. Это связано с процессом самоочищения воды, обусловленным механическими и химическими факторами. После прохождения сточных вод через очистные сооружения яйца карликового цепня не обнаруживаются.

Пища – один из важнейших конечных факторов передачи гименолепидозной инвазии. Яйца карликового цепня при температуре окружающей среды 18–20°C и влажности 50–75 % выживают на хлебе, фруктах 36–48 часов. Этого срока вполне достаточно для передачи инвазии реципиентам.

Случаи обнаружения яиц гименолеписа на овощах отмечаются исключительно редко, что объясняется их нестойкостью во внешней среде. Нами установлено, что на овощах при температуре 18–20°C и влажности 60–80 % яйца карликового цепня погибали в течение 3–5 часов. Приведенные данные показывают, что роль овощей в эпидемиологии гименолепидоза невелика. Однако необходимо помнить, что овощи могут быть загрязнены яйцами карликового цепня незадолго до употребления, в процессе приготовления пищи и тогда их значимость резко возрастает как промежуточного фактора.

В качестве промежуточного фактора передачи яиц гельминтов могут иметь значение мухи. Мухи и тараканы способны сохранять жизнеспособными яйца карликового цепня на поверхности тела в течение суток, а в кишечнике – 2–3 дня. Перелетая на значительные расстояния, мухи могут переносить яйца и быть причиной возникновения новых очагов гименолепидоза.

Яйца карликового цепня у неопытных субъектов вместе с частичками фекалий могут задерживаться на перианальных складках, играющих роль промежуточного фактора в передаче инвазии. Наличие яиц возбудителя в перианальной области имеет второстепенное значение в эпидемиологии гименолепидоза. Однако, при сочетании гименолепидоза с энтеробиозом в связи с характерным для последнего зудом перианальной области, этот промежуточный фактор передачи гименолепидозной инвазии становится важнейшим. Для возбудителей энтеробиоза и гименолепидоза практически не требуется времени для достижения инвазионной стадии. Совпадение механизма передачи гименолепидоза и энтеробиоза обуславливает симбиотический характер взаимоотношений этих гельминтозов. Кроме того, снижая резистентность инвазированного организма, энтеробиоз тем самым повышает восприимчивость последнего к гименолепидозу. В связи с этим борьба с гименолепидозом должна проводиться одновременно с мероприятиями по снижению заболеваемости энтеробиозом.

При определении способа передачи инвазии нецелесообразно классифицировать гименолепидоз как «биоконтактогельминтоз» [69] или «контактный гельминтоз» [70], использование термина «контакт» затушевывает пероральный путь передачи и роль отдельных факторов внешней среды в эпидемиологии этого гельминта.

Гименолепидоз чаще встречается в странах с теплым климатом. Чем севернее местность, тем реже он встречается. Среди школьников зараженность этим гельминтом возрастает в летне-осенний период, держится на определенном уровне в зимние месяцы и снижается в весенний период. Причину этого надо искать в различных механизмах адаптации человека в разных географических широтах. Природные факторы оказывают значительное влияние и на другие механизмы эпидемического процесса при гименолепидозе, в частности, на восприимчивость населения к паразиту.

Проведенные обследования в 2006 г. показывают, что на большей части Витебской области гименолепидоз поражает

преимущественно городское население (табл. 2.2). Это обусловлено более высокой плотностью населения в городах, наличием большого числа детских учреждений, многонаселенных квартир, домов без канализации и водопровода.

Таблица 2.2

Обследование населения на гименолепидоз.

| Группа обследованных лиц | г. Витебск | | Витебская обл. | |
|---|-------------|------------------|----------------|------------------|
| | Обслед. лиц | Выявлено больных | Обслед. лиц | Выявлено больных |
| Работники молочно-товарных ферм | — | — | 995 | — |
| Работники мясокомбинатов | — | — | 255 | — |
| Работники пищеблоков, столовых, прод. магазинов | 152 | 2 | 5680 | 4 |
| Дети дошкольных учреждений | 592 | 1 | 12843 | — |
| Дети и сотрудники закрытых учреждений | 607 | — | — | — |
| Школьники общеобразовательных учреждений | 1231 | 9 | 13874 | — |
| Учащиеся проф.-тех. училищ | — | — | 1408 | — |
| ИТОГО | 2582 | 12 | 35055 | 4 |

Очаги гименолепидоза могут создаваться в дошкольных детских учреждениях (ясли, детские сады, детские дома - интернаты) с неудовлетворительным санитарно-гигиеническим состоянием. В этом случае достаточно иметь в коллективе одного-двух больных гименолепидозом, чтобы этот гельминтоз распространился на других членов коллектива. К причинам, способствующим распространению гименолепидоза внутри детского учреждения, относят: пользование общими горшками; несвоевременную и недостаточную санитарную обработку горшков, стульчиков; несоблюдение правил личной гигиены обслуживающим персоналом и детьми; объединение детей из разных групп в одну ночную группу (при круглосуточном содержании); перегруженность детских учреждений.

Больных гименолепидозом людей делят на две группы: с выраженными симптомами заболевания и с субклиническим течением болезни. Больные первой группы обращаются к врачу и после установления диагноза подвергаются противогельминтной терапии. Больные второй группы к врачу не обращаются.

Диагноз в этих случаях ставится при плановых обследованиях организованных и неорганизованных коллективов или в связи с дифференциальной диагностикой других заболеваний. Эта группа больных может служить источниками инвазии в течение длительного времени.

Гименолелидозом болеют, в основном, дети в возрасте от 3 до 12–14 лет. Взрослые болеют значительно реже. Максимум заболеваемости падает на возрастную группу от 4 до 9 лет. Преимущественная пораженность гименолелидозом детей дошкольного и младшего школьного возраста по сравнению с более старшими детьми и взрослыми зависит от особенностей поведения детей в дошкольном и младшем школьном возрасте в связи с недостаточным развитием у них гигиенических навыков и от особенностей возрастной восприимчивости к этому гельминтозу. Широкое распространение инвазии у детей дошкольного и младшего школьного возраста можно объяснить склонностью детей брать в рот и сосать различные предметы и пальцы рук. Отсутствие элементарных навыков личной гигиены у детей может играть важнейшую роль в их заражаемости карликовым цепнем. Этому способствует также восприимчивость к паразиту детей дошкольного и младшего школьного возраста, большая концентрация детей в дошкольных учреждениях и школах и их склонность к общению друг с другом.

Сущность возрастного иммунитета при гименолелидозе состоит в том, что при достижении полового созревания у человека и животных резко снижается восприимчивость к заражению этим гельминтом. Допускалось, что наибольшей восприимчивостью к заражению карликовым цепнем подвержены самые молодые группы организмов. Однако это положение не нашло подтверждения. У человека в пожилом возрасте заболевание гименолелидозом может принимать упорное течение, что, по-видимому, связано со снижением резистентности организма больного.

Постепенное снижение заболеваемости гименолелидозом, начиная с 10–12-летнего возраста, не следует относить только за счет приобретения гигиенических навыков. Необходимо

учитывать также роль возрастного иммунитета. Решать вопрос, какой из этих факторов преобладает, нет смысла, так как несомненно, что оба они оказывают существенное влияние на повозрастное распределение заболеваемости гименолепидозом.

Таким образом, заражение людей, в основном детей в возрасте от 3 до 14 лет, происходит через загрязненные яйцами карликового цепня руки, на которые они попадают с общих горшков, стульчиков, дверных ручек, кранов уборных, игрушек и других предметов общего пользования, а также при одновременном паразитировании остриц, вследствие обусловленного этой инвазией зуда и расчесывания перианальной области. Другие конечные факторы передачи инвазионных яиц этого паразита (вода, овощи, ягоды, фрукты и т.п.) имеют второстепенное значение в эпидемиологии гименолепидоза.

2.3 Патогенез.

Основные пути патогенеза гименолепидоза были рассмотрены в главе 1. Поэтому, в данном параграфе излагаются только сведения о повреждении генома хозяина при развитии заболевания.

2.3.1 Характеристика наследственного аппарата соматических и генеративных клеток хозяина при гименолепидозе.

Учет повреждений молекулы ДНК при воздействии генотоксических факторов среды у прокариот и эукариот проводят с помощью методов оценки целостности двунитчатой полимерной структуры ДНК, регистрации модифицированных оснований ДНК, учета меченых оснований, включенных в макромолекулы при репарации повреждений. Для этих целей в последнее время применяется щелочной гель-электрофорез изолированных клеток или метод “ДНК-комет” по N.P. Singh et al. [71] в модификации B. Hellman et al. [72], позволяющий определять уровни одноцепочечных разрывов, щелочно-

лабильных сайтов ДНК (рис. 2.1 а, б). Гель-электрофорез изолированных клеток позволяет оценить не только генотоксическое, но и цитотоксическое воздействие исследуемых факторов, определяющих рост процента апоптотических клеток. Последние (Рис. 2.1 в) имеют минимальные размеры ядра и большой “хвост”, разбросанный во все стороны [78]. Метод “ДНК-комет” имеет широкие возможности оценки повреждений, вызываемых генотоксическими факторами в соматических тканях, поскольку может проводиться в гомогенизированных тканях желудка, кишечника, печени, почек, легких, селезенки, мочевого пузыря, костного мозга.

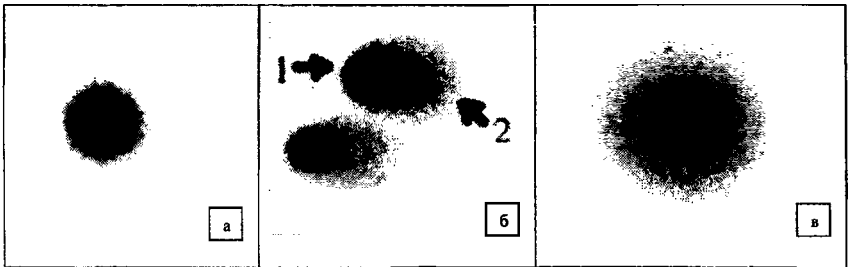


Рис. 2.1 “Кометы” клеток костного мозга мышей, полученные методом щелочного гель-электрофореза изолированных клеток: а – клетка в норме, б – клетки с поврежденными участками ДНК в “хвосте кометы” (1 – ядро, 2 “хвост кометы”), в – апоптотическая клетка (x700).

Учет повреждений молекулы ДНК в генеративных клетках при воздействии генотоксических факторов среды у млекопитающих и человека можно проводить с помощью хроматингетерогенного теста [78], позволяющего изучать в семенной жидкости состояние ДНК сперматозоидов человека, а в 2003 г. метод был модифицирован для изучения уровней дву- и одноцепочечной молекулы ДНК сперматозоидов семенников мыши [74]. В 2004 г. В.Я. Бекиш [75] применил метод “ДНК-комет” для анализа генотоксических и цитотоксических

повреждений в клеточной суспензии из семенников. Изучение влияния сенсibilизации белковыми соматическими продуктами из тканей Н. папа на геном хозяина проводились с применением микроядерного теста в костном мозге [76, 77].

В 2004 г. В.Я. Бекишем [79] впервые выполнены исследования по установлению генотоксических и цитотоксических эффектов метаболитов Н. папа на соматические клетки костного мозга мышей линии СВА. Оказалось, что у мышей, зараженных в дозе 5 яиц/г Н. папа, при исследовании костного мозга на 3-й день наблюдения “момент хвоста” превышал в 2,26 раза уровень негативного контроля (рис. 2.2). Процент апоптотических клеток на 3-й день опыта превышал показатель отрицательного контроля в 1,3 раза (рис. 2.3). При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г “момент хвоста” клеток костного мозга, инвазированных гименолеписами животных, на 3-й день наблюдения был выше в 4,43 и 1,96 раза соответственно показателей негативного контроля и данных животных, зараженных в дозе 5 яиц/г. Процент апоптотических клеток в 2,3

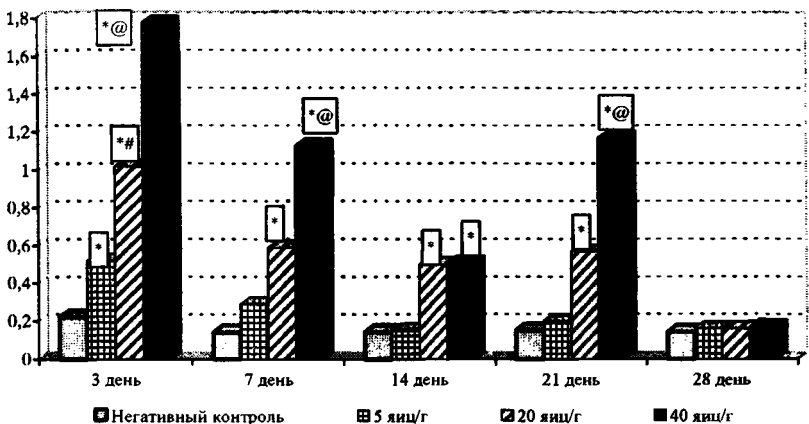


Рис. 2.2 “Момент хвоста” клеток костного мозга мышей самцов линии СВА при гименолепидозе (*- достоверное отличие от негативного контроля, # - от данных дозы 5 яиц/г, @ - от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

раза превышал уровень отрицательного контроля и в 1,76 раза был больше, чем при дозе 5 яиц/г. На 7-й день наблюдения “момент хвоста” был выше в 4,2 раза показателя негативного контроля. К 14-му дню опыта “момент хвоста” был больше в 3,57 раза, чем в негативном контроле. На 21-й день наблюдения “момент хвоста” в 3,8 раза превышал уровень негативного контроля. У зараженных мышей в дозе 40 яиц/г массы тела “момент хвоста” клеток костного мозга к 3-му дню инвазии был выше в 7,74 раза по сравнению с негативным контролем и в 1,7 раза превышал этот показатель при дозе 20 яиц/г. Процент апоптотических клеток в 3,54 и 1,5 раза соответственно был больше уровней отрицательного контроля и животных, зараженных в дозе 20 яиц/г. На 7-й день наблюдения “момент хвоста” был выше в 8 раз по сравнению с негативным контролем и в 1,9 раза – с данными дозы 20 яиц/г. К 14-му дню опыта “момент хвоста” и процент апоптотических клеток были в 3,64 и 2 раза выше соответственно, чем у негативного контроля. “Момент хвоста” клеток костного мозга на 21-й день наблюдения был больше в 7,8 раза по сравнению с негативным контролем и более чем в 2 раза – с данными дозы 20 яиц/г.

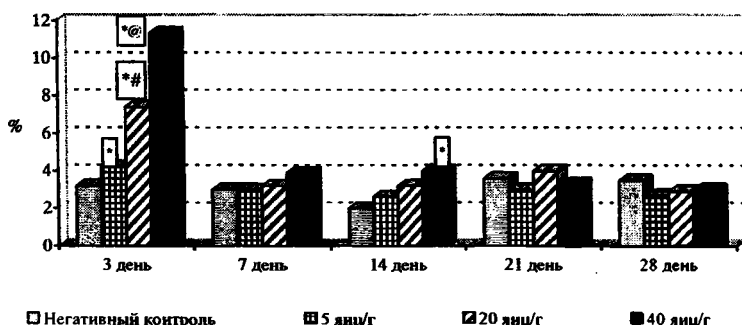


Рис. 2.3 Апоптотические клетки костного мозга мышей самцов линии СВА при гименолепидозе (*- достоверное отличие от негативного контроля, # - от данных дозы 5 яиц/г, @ - от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

Метаболиты карликовых цепней обладают генотоксическим воздействием на соматические клетки костного мозга инвазированного хозяина, вызывая увеличение количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК *in vivo* [79]. Повреждения ядерной ДНК клеток костного мозга хозяина при гименолепидозе были максимально выражены на стадии цистицеркоидов карликового цепня (3-й день). Рост повреждений ядерной молекулы ДНК клеток костного мозга зависел от дозы введенного инвазионного материала икратно достоверно возрастал при ее увеличении. Дозозависимое воздействие четко прослеживалось на изменениях “момента хвоста”. Этот эффект был обнаружен при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и до 40 яиц/г на 3-й день наблюдения и с 20 до 40 яиц/г – на 7-й и 21-й дни опыта.

Метаболиты карликовых цепней оказывали и цитотоксическое воздействие, которое характеризовалось ростом апоптотических клеток в костном мозге инвазированных животных с максимальной выраженностью на личиночной стадии развития паразита (3-й день). Цитотоксическое воздействие метаболитов карликовых цепней проявлялось на 3-й день при всех дозах заражения. Оно также наблюдалось на стадии половозрелых паразитов (14-й день), но только при высоких дозах заражения (40 яиц/г). Рост апоптотических клеток в костном мозге мышей при гименолепидозе зависел от дозы введенного инвазионного материала, взятого при заражении. Этот эффект достоверно возрастал при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и до 40 яиц/г массы тела животного на 3-й день инвазии в 1,5–1,76 раза [79].

S. Lopez-Briones et al. [80] в 2003 г. изучили способность метаболитов *Taenia crassiceps* вызывать апоптоз клеток селезенки зараженных мышей линии BALB/cAnN. Установлено, что на 30-й день инвазии в клетках селезенки зараженных мышей отмечалось повышение типичной для апоптоза “лестнично-подобной” ДНК - фрагментации и повышение активности фосфатидилсерина. Возрастание уровня апоптоза также было установлено в CD4(+) и

CD19(+) спленоцитах инвазированных мышей после их стимуляции с антигеном цистицеркоидов паразита *in vitro*.

С помощью методов “ДНК-комет” и хроматингетерогенного теста были исследованы генотоксическое и цитотоксическое воздействия метаболитов гельминтов на клетки семенников мышей при гименолепидозе. У мышей линии СВА, зараженных инвазионным материалом карликового цепня в дозе 5 яиц/г массы тела, только на 3-й день наблюдений “момент хвоста” превосходил в 1,56 раза данные негативного контроля (рис. 2.4). При увеличении дозы заражения до 20 яиц/г в семенниках мышей на 3-й день опыта наблюдалось повышение “момента хвоста” в 2,1 раза по сравнению с негативным контролем и в 1,3 раза – с

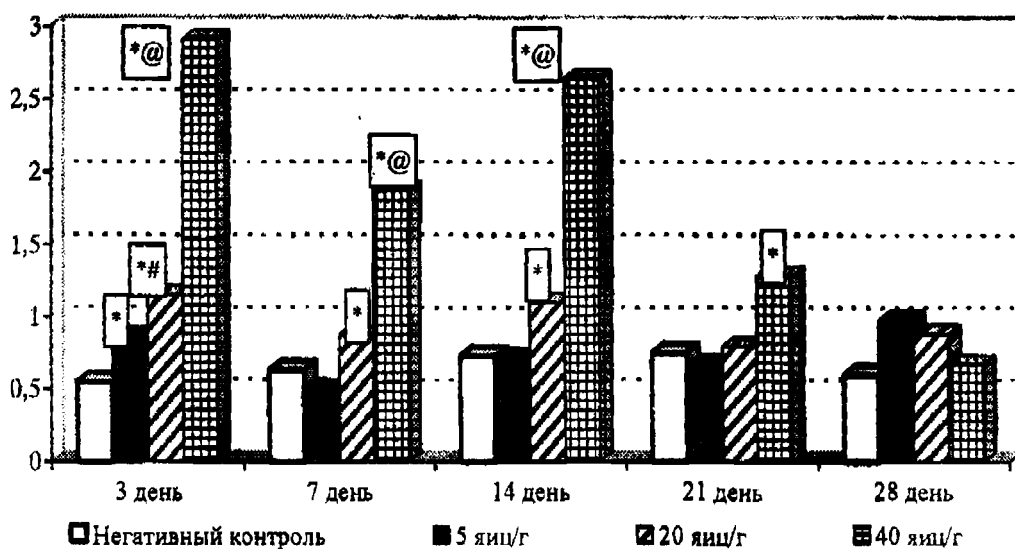


Рис. 2.4 “Момент хвоста” клеток семенников мышей самцов линии СВА при гименолепидозе (* - достоверное отличие от негативного контроля, # - от данных дозы 5 яиц/г, @ - от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

аналогичным показателем при дозе 5 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше в 1,3 раза по отношению к негативному контролю (рис. 2.5). К 7-му дню “момент хвоста” клеток семенников зараженных животных был в 1,38 раза, а процент апоптотических клеток – в 1,55 раза выше данных отрицательного контроля. На 14-й день “момент хвоста” и процент апоптотических клеток были выше в 1,5 и 1,2 раз

соответственно, по отношению к негативному контролю. При дозе заражения в 40 яиц/г массы тела животного на 3-й день опыта отмечался рост “момента хвоста” в 5,3 раза по сравнению с негативным контролем и в 2,53 раза – с показателем при дозе 20 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше более чем в 2 раза по отношению к отрицательному контролю и в 1,6 раз – к данным дозы 20 яиц/г. К 7-му дню инвазии “момент хвоста” повысился в 3 раза по отношению к отрицательному контролю и в 2,15 раза превышал данные при дозе 20 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше в 1,7 раза по отношению к

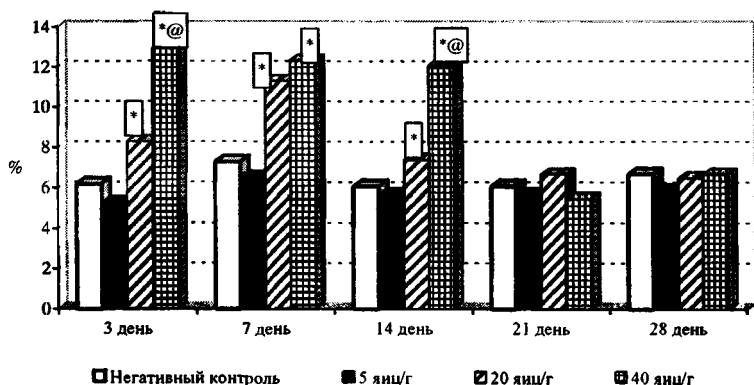


Рис. 2.5 Апоптотические клетки семенников мышей-самцов линии СВА при гименолепидозе (*- достоверное отличие от негативного контроля, @ - от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

контролю. К 14-му дню “момент хвоста” у инвазированных мышей увеличился в 3,62 раза по сравнению с негативным контролем и в 2,4 раза превышал показатель при дозе заражения 20 яиц/г. Процент апоптотических клеток был выше в 2 раза по сравнению с данными отрицательного контроля, а также в 1,6 раза превышал данные при дозе 20 яиц/г. “Момент хвоста” клеток семенников на 21-й день инвазии был больше в 1,7 раза по

сравнению с негативным контролем, а процент апоптотических клеток не отличался от негативного контроля.

Результаты исследований позволили утверждать, что метаболиты карликовых цепней обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на генеративные клетки семенников хозяина, вызывая увеличение количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК *in vivo* и рост апоптотических клеток в семенниках [79]. Эти изменения были выражены максимально на личиночной (3-й день) и имагинальной (14-й день) стадиях инвазии. Рост повреждений ядерной ДНК и апоптотических клеток семенников при гименолелидозе зависел от дозы введенного материала при заражении и кратно возрастал при ее увеличении. Дозозависимое воздействие метаболитов гименолелисов четко прослеживалось на изменениях “момента хвоста” и процента апоптотических клеток при увеличении дозы заражения с 5 до 20 и до 40 яиц/г на 3 день наблюдения и с 20 до 40 яиц/г на 7–14 дни опыта [79].

При проведении хроматингетерогенного теста было установлено, что метаболиты *H. папа* обладают генотоксическим воздействием на сперматозоиды семенников мышей линии СВА, вызывая нарушения в структуре молекулы ДНК [74]. У животных, зараженных в дозе 5 яиц/г массы тела, число сперматозоидов с денатурированной молекулой ДНК на 7-й и 21-й дни от начала инвазии достоверно превышало в 1,7 - 1,2 раза показатели интактного контроля (рис. 2.6). При заражении мышей в дозе 20 яиц/г отмечалось увеличение число сперматозоидов с одноцепочечной ДНК на 7, 21 и 28 дни от начала инвазии в 2,1 - 2,8 раза по сравнению с незараженными мышами. Количество сперматозоидов с денатурированной молекулой ДНК при дозе 40 яиц/г достоверно превышало в 2,1 - 4,8 раза показатели интактного контроля на протяжении всего эксперимента.

Полученные результаты позволяют говорить о генотоксическом воздействии метаболитов карликовых цепней на наследственный аппарат клеток конечной стадии сперматогенеза у мышей. Наиболее выраженные изменения в

наследственном аппарате сперматозоидов хозяина наблюдались в период высокой биологической активности паразитов, достигая максимальных значений на 7-й и 21-й дни инвазии. Степень повреждения наследственного аппарата сперматозоидов мышей при гименолепидозе зависела от интенсивности инвазии икратно достоверно возрастала при увеличении дозы заражения [74]. Так, у животных, зараженных в дозе 20 яиц/г, уровень сперматозоидов с одноцепочечной ДНК был выше по сравнению с данными мышей, инвазированных в дозе 5 яиц/г, в 1,6-2,1 раза на 7-й и 21-й дни наблюдения. При сопоставлении числа сперматозоидов с поврежденной ДНК у животных, зараженных в дозе 40 яиц/г, с показателями мышей, инвазированных в дозе 20 яиц/г, отмечался их рост в 1,5 - 1,8 раза на 7, 21 и 28-й дни инвазии.

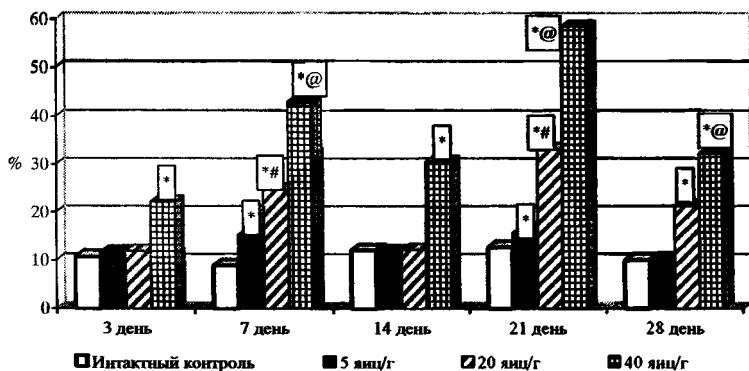


Рис. 2.6 Сперматозоиды с одноцепочечной молекулой ДНК в семенниках мышей-самцов линии СВА (на 1000 клеток) при гименолепидозе (*- достоверное отличие от интактного контроля, # - от данных дозы 5 яиц/г, @ - от данных дозы 20 яиц/г при $P < 0,01-0,05$).

Метаболиты карликовых цепней обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействиями на клетки сперматогенеза хозяина (сперматогонии, сперматоциты, сперматиды), вызывая в них рост одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ДНК, а также повышение процента апоптотических клеток.

Уровни нарушений в геноме хозяина при экспериментальном гименолипедозе зависят от стадий развития паразита. Тяжесть цитогенетических повреждений в наследственном аппарате клеток сперматогенеза хозяина обусловлена дозой введенного инвазионного материала при заражении икратно достоверно возрастает при ее увеличении в линейной зависимости. Метаболиты карликовых цепней также обладают генотоксическим воздействием на конечную стадию сперматогенеза мышей – сперматозоиды семенников, обуславливая повышение уровня этих клеток с поврежденной одноцепочечной ДНК. Увеличение сперматозоидов с денатурированной молекулой приходится на периоды высокой биологической активности паразитов – развитие личинок, их миграцию, достижение половозрелости и возрастают при повышении дозы введенного инвазионного материала при заражении в линейной зависимости.

Были изучены изменения микроядерного теста в костном мозге мышей линии СВА, подвергшихся трехкратной подкожной сенсибилизации белковым соматическим продуктом из тканей карликового цепня в дозе 25 мкг/г с интервалом в одни сутки. Уровень микроядеросодержащих полихроматофильных эритроцитов после первого введения соматического продукта превышал на 7-й день в 2,3 раза, на 14-й - 28-й дни – в 2,1-2,2 раза аналогичный показатель у контроля (рис. 2.7). У сенсибили-

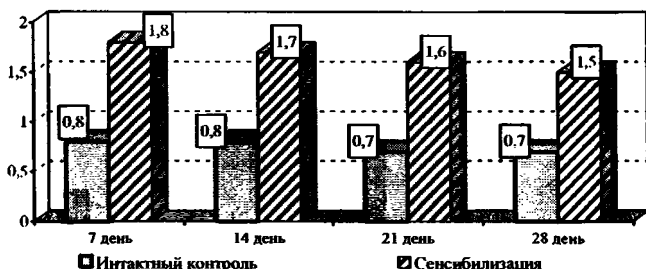


Рис. 2.7 Микроядеросодержащие полихроматофильные эритроциты (на 1000 клеток) в костном мозге мышей-самцов линии СВА при трехкратной сенсибилизации белковым соматическим продуктом из карликовых цепней.

зированных животных был отмечен также рост размеров микроядер до средних и крупных, что указывало на наличие кластогенного и анеугенного эффектов при сенсibilизации паразитарным продуктом.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что сенсibilизация белковыми соматическими продуктами из тканей *H. папа*, сопровождается кластогенным и анеугенным воздействиями, индуцируя повреждения в соматических клетках костного мозга хозяина. Рост повреждений в геноме максимально выражен в течение 1-й недели от начала сенсibilизации. Тяжесть повреждений в наследственном аппарате соматических клеток сенсibilизированных животных возрастает при увеличении дозы паразитарного продукта. При получении белковых соматических продуктов из гельминтов в них, кроме самих белков, входят также углеводы, липиды и другие вещества. Однако факт дозозависимого эффекта из расчета концентрации в соматических продуктах белка показывает на ведущую роль белков паразитов как мутагенных факторов при сенсibilизации.

Изучение влияния подкожной сенсibilизации соматическим продуктом из *H. папа* на изменения микроядерного теста в клетках семенников мышей линии СВА было проведено В.В. Побяржиным и В.Я. Бекишем [81]. Показано, что при дозе 25 мкг/г только на 28-й день опыта уровень сперматоцитов с микроядрами в 6 раз превышал показатель интактного контроля (рис. 2.8). В структуре микроядер сенсibilизированных животных отмечался рост последних до средних и крупных размеров. На основании этого было предположено, что сенсibilизация соматическим продуктом из *H. папа* вызывает нарушения в наследственном аппарате предшественников генеративных клеток у животных, которые характеризуются увеличением числа сперматоцитов с микроядрами в семенниках мышей линии СВА [82].

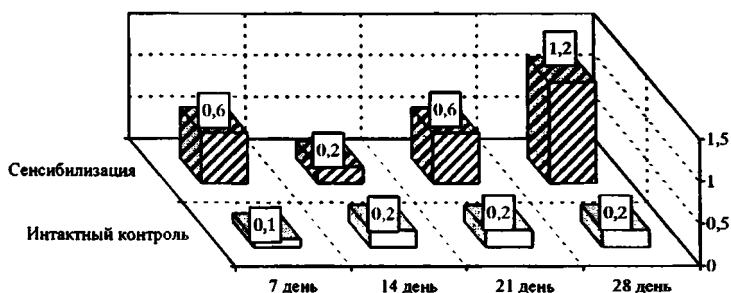


Рис. 2.8 Микроядросодержащие сперматозоиты в семенниках мышей-самцов линии СВА после трехкратной подкожной сенсибилизации БСП из тканей карликовых цепней.

Эти данные позволяют сделать вывод, что при сенсибилизации секреторно-экскреторно-соматическими продуктами карликового цепня отмечается повреждение генома генеративных клеток хозяина в виде роста числа микроядросодержащих сперматогониев и сперматозоитов в семенниках. Наиболее выраженное мутагенное воздействие на геном животных проявляется на 3-й день после первого введения паразитарного продукта. Этот эффект зависит от дозы введенного секреторно-экскреторно-соматического продукта личинок трихинелл и усиливается при увеличении его дозы в линейной зависимости.

2.4 Клиника гименолепидоза.

Как и при других гельминтозах, картина заболевания бывает очень пестрой, начиная от отсутствия каких-либо симптомов до тяжелых явлений. Все авторы, изучавшие клинику гименолепидоза, отмечают наличие симптомов со стороны органов пищеварения. На первом месте стоят боли в животе, носящие характер почти ежедневных приступов, иногда с перерывом на несколько дней. Боли начинаются не сразу, без какой-либо связи с диетой или приемами пищи, и продолжаются 1–2 часа, иногда дольше. Они редко имеют характер тупой рези, и выражены сильнее книзу, вправо от пупка.

Вторым по частоте являются поносы, носящие характер энтерита. Поносы появляются неожиданно, без видимой связи с нарушением диеты и продолжаются несколько дней. Фекалии жидкие, кашицеобразной, иногда водянистой консистенции; слизи в фекалиях много. Часто наблюдается тошнота и слюнотечение, плохой аппетит, изредка отмечается рвота.

Явления со стороны нервной системы наблюдаются при гименолепидозе также очень часто. У больных могут быть припадки, напоминающие эпилептические, но без потери сознания. Расстройство нервной системы часто проявляется в виде головных болей, иногда имеющих постоянный характер, и тогда детям трудно, иногда даже невозможно учиться, а взрослым – работать.

В течение первого года после заражения инвазия протекает в основном субклинически. В дальнейшем у большинства больных развиваются болевой, диспептический или астено-невротический синдромы, или их сочетания. В отличие от дизентерии, жидкий стул не сопровождается тенезмами. Иногда заметны бледность кожных покровов, похудание, ухудшение памяти, рассеянность, судорожные мышечные подергивания, в редких случаях - эпилептиформные припадки, кратковременные повышения температуры. Более чем у половины больных отмечается понижение или повышение кислотности желудочного сока, которая нормализуется после изгнания паразита. Усиливается экскреция белка в тонком кишечнике, в фекалиях обнаруживается муцин, сывороточные протеины, нуклеопротеиды клеток кишечника, развивается стеаторея. Эти явления протекают на фоне повышения активности энтерокиназы, щелочной фосфатазы, фосфолипазы. Возможны увеличение печени, ее болезненность при пальпации, особенно у детей. Снижается антитоксическая функция печени.

У длительно болеющих пациентов на первое место выступают симптомы общего нарушения здоровья: резкая утомляемость, слабость, потеря веса. В ряде случаев развивается хронический гастрит и энтероколит. Довольно частым симптомом является снижение артериального давления, особенно

систолического, могут наблюдаться изменения на ЭКГ (в основном указывающие на дистрофические явления). Возможно развитие анемии гипохромного или нормохромного типа, лейкопении (реже – лейкоцитоза), имеет место увеличение СОЭ.

Аллергический компонент при гименолипедозе может проявляться в виде умеренной эозинофилии, зудящей сыпи, конъюнктивита, крапивницы, вазомоторного ринита, ангионевротического отека Квинке.

Клиническая картина при гименолипедозе в большинстве случаев у детей выражена более резко, чем у взрослых.

К осложнениям гименолипедоза относят обострения течения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, мезентеральный лимфаденит. При осмотре отмечается бледность кожи, а при тяжелом и длительном течении даже небольшая ее иктеричность. Живот не редко умеренно вздут вследствие усиления бродильных процессов при развитии дисбиоза. Отмечается боль при пальпации тонкого отдела кишечника.

Гименолипедоз часто сочетается с лямблиозом, что отягощает течение заболевания. При этом сочетании и гименолипедоз, и лямблиоз труднее поддаются терапии. Гименолипедоз значительно отягощает течение хронической дизентерии, в особенности у детей ясельного возраста, и резко увеличивает ее длительность.

2.5. Диагностика.

Диагноз гименолипедоза может быть поставлен только на основании обнаружения в экскрементах яиц карликового цепня. У Н. папа матка замкнутая. Нежные проглоттиды цепня легко перевариваются еще в пределах просвета кишки и яйца освобождаются. Поэтому при интенсивных инвазиях почти всегда удастся обнаруживать яйца карликового цепня в фекалиях.

Эффективными методами обнаружения яиц гельминта являются методы Калантарян, Фюллеборна и Като. Нативный мазок мало эффективен. При небольшом числе паразитов для обнаружения яиц необходимо применять методы седиментации. Снятие пленки наложением предметного стекла на мениск

флотационной жидкости повышает эффективность метода в 10 раз. В связи со сменами поколений гельминтов, яйца выделяются непостоянно. Периоды их выделения чередуются с паузами. Поэтому фекалии рекомендуется исследовать трехкратно с интервалами в 15–20 дней. При слабых инвазиях накануне исследования вечером рекомендуется назначать больному антигельминтик со слабительным. Серологические методы диагностики заболевания не разработаны. Гименолепидоз у больного с симптомами кишечных расстройств и аллергических проявлений можно заподозрить при наличии случаев этого заболевания среди окружающих.

Гименолепидоз дифференцируют с другими гельминтозами, протекающими с преимущественным поражением желудочно-кишечного тракта (дифиллоботриоз, тениидозы и др.).

2.6 Лечение гименолепидоза.

В настоящее время на фармацевтических рынках имеется ограниченный выбор препаратов для лечения цестодозов человека. В частности, для этих целей предлагаются фенасал и его аналоги (никлозамид, иомезан, вермитин, гелмиантин и др.), празиквантел и его аналоги (бильтрицид, азинокс, цесол, пикитон и др.), альбендазол [83].

Фенасал – порошок светло-серого до светло-желтого цвета без запаха и вкуса, практически не растворим в воде. Эффективен при инвазиях бычьим цепнем, широким лентецом, карликовым цепнем, свиным солитером. Таблетки разжевывают или размельчают в теплой воде (1 таблетка в 50 мл теплой воды). Суточная доза: для взрослых – 2–3 г, для детей до 2 лет – 0,5 г. Побочные действия – тошнота, аллергические реакции, обострения нейродермита. Противопоказания – гиперчувствительность.

Празиквантел – белый кристаллический порошок горький на вкус. Легко растворим в хлороформе, этаноле и не значительно в воде. Антигельминтное средство широкого спектра действия. Повышает проницаемость мембран клеток гельминтов

для ионов кальция, вызывая генерализованное сокращение мускулатуры паразита, переходящее в стойкий паралич, ведущий его к гибели. После приема внутрь быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Связывается с белками плазмы на 80%. Подвергается биотрансформации в печени с образованием не активных метаболитов. Выводится почками, при этом 90% - в первые 24 часа. Ограничениями к применению являются заболевания печени, возраст до 4 лет. Побочные действия проявляются в виде тошноты, рвоты, болей в животе, диареей с примесью крови, головокружения, головной боли, сонливости, повышенной потливости, аллергических реакций (кожные высыпания, зуд). Противопоказаниями служат гиперчувствительность и цистицеркоз глаз.

Альбендазол – белый или не совсем белый порошок. Растворим в диметилсульфоксиде, сильных кислотах и щелочах, плохо растворим в метиловом спирте, хлороформе, практически не растворим в воде. Ингибирует полимеризацию бета-тубулина, нарушает активность цитоплазматической микротубулярной системы клеток кишечного канала гельминтов; подавляет утилизацию глюкозы, блокирует передвижение секреторных гранул и других органелл в мышечных клетках круглых червей, обуславливая их гибель. Наиболее эффективно влияет на личиночные формы цестод – эхинококка, альвеококка, цистицерка свиного солитера. Плохо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте больного, в неизменном виде не определяется в плазме крови, ибо быстро превращается в печени в первичный метаболит – сульфоксид альбендазола, также обладающий антигельминтной активностью. Побочные действия проявляются в виде нарушения функций печени (слабое или умеренное повышение уровня трансаминаз), угнетения костномозгового кроветворения (лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, панцитопения), повышения температуры тела, болей в области живота, тошноты, рвоты, головной боли, головокружения, менингеальных симптомов, повышения артериального давления, острой почечной недостаточности, алопеции, сыпи, зуда и других аллергических реакций.

Противопоказаниями служат гиперчувствительность (в т.ч. к другим производным бензимидазола), патология сетчатки глаза, беременность.

Фенасал у нас не закупается, а на празиквантел и альбендазол Министерством здравоохранения республики выданы регистрационные удостоверения фирмам «Байер Хелсхэр А.Г.» (Германия) и «Ипка Лабораториз Лимитед» (Индия).

Для лечения гименолепидоза рекомендуется празиквантел однократно в дозе 25 мг/кг. Однако, при контроле через 3–6 месяцев у больных могут быть обнаружены снова яйца гельминтов, в связи с чем целесообразно провести повторный курс лечения празиквантелом в дозе 20 мг/кг и через десять дней в дозе 25 мг/кг [84, 85, 90].

Противовоспалительные нестероидные средства (индометацин, ибупрофен и др.) угнетают приживаемость и выживаемость паразитов, их репродуктивную способность и внешнее проявление инвазии [86]. Индометацин применяют в качестве иммуномодулятора с антимутагенным влиянием на геном хозяина [91, 92]. Учитывая негативные последствия применения кортикостероидов при лечении гельминтозов, было предложено применять противовоспалительные нестероидные средства для устранения аллергических осложнений у больных тканевыми гельминтозами.

В настоящее время показано, что витамины С, Е, А и каротиноиды являются биокатализаторами [93] и играют важную роль в поддержании окислительно-восстановительных процессов [95]. Селен в форме Se-цистиина входит в ферментное звено антиоксидантной защиты [87, 88, 89, 94]. Эти факты послужили основанием для включения витаминов С, А, Е и селена при проведении терапии гельминтозов.

Выше приведенные данные послужили основанием для разработки терапии цестодозов, включающей специфическую (празиквантел), антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β-каротином с селеном и для предупреждения развития аллергических осложнений назначать противовоспалительные нестероидные средства (индометацин).

2.6.1 Влияние лечения экспериментального гименолепидоза на показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга хозяина.

Нами было проведено сравнительное изучение паразитоцидного действия фенасала, празиквантела, индометацина, ибупрофена и витаминов-антиоксидантов, а также оценка их возможности для снижения генотоксических и цитотоксических воздействий секреторно-экскреторно-соматических продуктов карликовых цепней на соматические клетки хозяина. Проведено исследование влияния специфической, патогенетической и антиоксидантной терапии на уровни одноцепочечных разрывов, щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК, апоптотических клеток в костном мозге мышей-самцов линии СВА. При оценке эффективности терапии экспериментального гименолепидоза сравнивали исследуемые показатели с данными интактного контроля и чистой инвазии.

Результативность комбинированной терапии инвазии карликовыми цепнями мышей определялась путем подсчета количества паразитов в тонком кишечнике на 14-й день от заражения. Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга контрольных и опытных мышей представлены в табл. 2.3 и 2.4. Количество карликовых цепней в тонком кишечнике инвазированных мышей при комбинированной терапии гименолепидоза представлено в табл. 2.5.

При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга интактного контроля “момент хвоста” составил $0,18 \pm 0,11$, а процент апоптотических клеток – $0,60 \pm 0,89$ (табл. 2.3). При введении контрольным мышам фенасала наблюдалось достоверное повышение “момента хвоста” в 3,66 раза по сравнению с интактным контролем (табл. 2.3). Введение животным контрольных групп празиквантела, альбендазола, фенасала, индометацина, витаминного антиоксидантного комплекса с Se и их комбинаций не приводило к достоверному

Таблица 2.3

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в костном мозге мышей-самцов линии СВА при терапии экспериментального гименолепидоза (контроль на препараты).

| № п/п | Исследуемый показатель Группа исследований | Процент ДНК в "хвостах комет" | Длина "хвостов комет" (в пикселях) | "Момент хвоста" | Процент апоптотических клеток |
|-------|---|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| 1 | Негативный контроль | 1,23±0,51 | 7,18±1,47 | 0,18±0,14 | 0,60±1,34 |
| 2 | Контроль на празиквантель | 1,73±1,21 | 7,98±3,81 | 0,38±0,37 | 0,80±0,84 |
| 3 | Контроль на фенасал | 4,03±1,55* | 14,30±2,38* | 0,66±0,18* | 0,60±0,89 |
| 4 | Контроль на альбендазол | 1,26±0,38 | 7,45±1,05 | 0,16±0,08 | 0,20±0,45 |
| 5 | Контроль на индометацин | 1,28±0,35 | 8,80±3,03 | 0,11±0,06 | 0,40±0,55 |
| 6 | Контроль на ибупрофен | 1,22±0,11 | 6,84±0,56 | 0,14±0,02 | 0,20±0,45 |
| 7 | Контроль на комплекс Vit c Se | 1,16±0,55 | 6,30±1,52 | 0,10±0,05 | 0,40±0,55 |
| 8 | Контроль на индометацин + комплекс Vit c Se | 2,00±0,81 | 7,78±1,70 | 0,27±0,13 | 0,40±0,55 |
| 9 | Контроль на ибупрофен + комплекс Vit c Se | 1,10±0,38 | 6,10±0,78 | 0,14±0,11 | 0,60±0,89 |
| 10 | Контроль на празиквантель + индометацин + комплекс Vit c Se | 1,08±0,40 | 9,38±0,72 | 0,21±0,33 | 0,20±0,45 |
| 11 | Контроль на празиквантель + ибупрофен + комплекс Vit c Se | 0,85±0,13 | 5,34±0,55 | 0,07±0,01 | 0,20±0,45 |
| 12 | Контроль на фенасал + индометацин + комплекс Vit c Se | 1,52±0,48 | 8,00±1,75 | 0,20±0,07 | 0,60±0,55 |
| 13 | Контроль на фенасал + ибупрофен + комплекс Vit c Se | 0,83±0,21 | 5,20±0,81 | 0,08±0,04 | 0,40±0,55 |
| 14 | Контроль на альбендазол + индометацин + комплекс Vit c Se | 1,52±0,51 | 7,86±0,67 | 0,22±0,11 | 0,20±0,45 |
| 15 | Контроль на альбендазол + ибупрофен + комплекс Vit c Se | 1,46±0,44 | 7,14±1,08 | 0,15±0,06 | 0,40±0,55 |

Примечание: * – достоверное отличие от данных интактного контроля при $P < 0,01-0,05$

Таблица 2.4

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в костном мозге мышей-самцов линии СВА при терапии экспериментального гомеопатического 14 день инвазии).

| № п/п | Группа исследований | Исследуемый показатель | Процент ДНК в "хвостах комет" | Длина "хвостов комет" (в пикселях) | "Момент хвоста" | Процент апоптотических клеток |
|-------|---|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| 1 | Негативный контроль | | 1,78±0,53 | 6,80±0,93 | 0,18±0,11 | 0,60±0,89 |
| 2 | Чистая инвазия | | 5,28±3,99* | 8,42±1,10* | 0,75±0,22* | 4,60±1,34* |
| 3 | Инвазия + празиквантель | | 4,72±0,66* | 13,93±1,80 ^{ac} | 1,16±0,60* | 1,20±1,30 ^{ac} |
| 4 | Инвазия + фенасал | | 4,88±2,13* | 16,74±7,26 ^{ac} | 1,09±0,58* | 1,60±1,14 ^{ac} |
| 5 | Инвазия + альбендазол | | 4,63±1,41* | 15,60±1,67 ^{ac} | 0,73±0,24* | 3,00±1,00* |
| 6 | Инвазия + празиквантель + индометацин | | 3,33±0,58* | 10,37±1,38 ^{ac} | 0,57±0,21* | 1,80±1,48 ^{ac} |
| 7 | Инвазия + празиквантель + ибупрофен | | 3,15±0,87* | 12,60±4,56* | 0,39±0,15 ^{ac} | 2,00±0,00 ^{ac} |
| 8 | Инвазия + празиквантель + комплекс Vit c Se | | 4,85±0,84* | 13,95±1,89 ^{ac} | 1,17±0,65* | 0,60±0,55 ^{ac} |
| 9 | Инвазия + фенасал + индометацин | | 3,56±0,55* | 11,54±1,04 ^{ac} | 0,63±0,12* | 0,20±0,45 ^{ac} |
| 10 | Инвазия + фенасал + ибупрофен | | 2,87±0,72* | 13,98±2,98 ^{ac} | 0,53±0,20* | 0,80±0,84 ^{ac} |
| 11 | Инвазия + фенасал + комплекс Vit c Se | | 4,02±1,38* | 16,40±4,72 ^{ac} | 0,67±0,38* | 2,00±0,71 ^{ac} |
| 12 | Инвазия + альбендазол + индометацин | | 5,16±1,75* | 12,60±2,07 ^{ac} | 0,64±0,17* | 2,60±0,55 ^{ac} |
| 13 | Инвазия + альбендазол + ибупрофен | | 5,26±1,02* | 17,40±2,07 ^{ac} | 0,92±0,20* | 2,40±0,55 ^{ac} |
| 14 | Инвазия + альбендазол + комплекс Vit c Se | | 3,91±1,18* | 13,00±3,00 ^{ac} | 0,53±0,31* | 0,60±0,55 ^{ac} |
| 15 | Инвазия + празиквантель + индометацин + комплекс Vit c Se | | 1,73±1,21 | 7,98±3,81 | 0,38±0,37 ^{ac} | 0,80±0,84 ^{ac} |
| 16 | Инвазия + празиквантель + ибупрофен + комплекс Vit c Se | | 2,54±0,72 | 14,21±2,15 ^{ac} | 0,49±0,18* | 0,20±0,45 ^{ac} |
| 17 | Инвазия + фенасал + индометацин + комплекс Vit c Se | | 3,21±0,55* | 13,92±4,77* | 0,47±0,04 ^{ac} | 0,40±0,55 ^{ac} |
| 18 | Инвазия + фенасал + ибупрофен + комплекс Vit c Se | | 3,12±0,94* | 12,52±5,12* | 0,44±0,15 ^{ac} | 0,60±0,89 ^{ac} |
| 19 | Инвазия + альбендазол + индометацин + комплекс Vit c Se | | 3,75±0,58* | 15,80±3,11 ^{ac} | 0,60±0,19* | 1,00±1,22 ^{ac} |
| 20 | Инвазия + альбендазол + ибупрофен + комплекс Vit c Se | | 3,72±1,05* | 14,40±2,97 ^{ac} | 0,52±0,11* | 0,40±0,55 ^{ac} |

Примечание: * - достоверное отличие от данных интактного контроля, ^{ac} - от данных чистой инвазии при P<0,01-0,05.

росту "момента хвоста" и числа апоптотических клеток по сравнению с данными интактного контроля.

У зараженных мышей на 14-й день наблюдения "момент хвоста" в клетках костного мозга был выше в 4,17 раза, а процент

апоптотических клеток – в 7,67 раза, чем у животных негативного контроля (табл. 2.4). Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило $171,6 \pm 21,10$ экземпляров (табл. 2.5).

Таблица 2.5

Количество паразитов в тонком кишечнике мышей линии СВА, зараженных гименолепидозом на 14 день после проведенной терапии.

| № п/п | Группа исследований | Количество паразитов |
|-------|---|------------------------------|
| 1 | Чистая инвазия | $171,6 \pm 21,10$ |
| 2 | Инвазия + празиквантель | $18,4 \pm 15,45^{\text{@}}$ |
| 3 | Инвазия + фенасал | $59,6 \pm 10,50^{\text{@}}$ |
| 4 | Инвазия + альбендазол | $152,0 \pm 27,65$ |
| 5 | Инвазия + празиквантель + индометацин | $18,0 \pm 7,94^{\text{@}}$ |
| 6 | Инвазия + празиквантель + ибупрофен | $18,2 \pm 10,62^{\text{@}}$ |
| 7 | Инвазия + празиквантель + комплекс Vit c Se | $10,2 \pm 4,09^{\text{@}}$ |
| 8 | Инвазия + фенасал + индометацин | $55,8 \pm 12,46^{\text{@}}$ |
| 9 | Инвазия + фенасал + ибупрофен | $61,0 \pm 13,32^{\text{@}}$ |
| 10 | Инвазия + фенасал + комплекс Vit c Se | $45,8 \pm 7,60^{\text{@}}$ |
| 11 | Инвазия + альбендазол + индометацин | $151,2 \pm 10,43$ |
| 12 | Инвазия + альбендазол + ибупрофен | $154,0 \pm 6,89$ |
| 13 | Инвазия + альбендазол + комплекс Vit c Se | $145,0 \pm 11,94^{\text{@}}$ |
| 14 | Инвазия + празиквантель + индометацин + комплекс Vit c Se | $0 \pm 0^{\text{@}}$ |
| 15 | Инвазия + празиквантель + ибупрофен + комплекс Vit c Se | $0,6 \pm 0,55^{\text{@}}$ |
| 16 | Инвазия + фенасал + индометацин + комплекс Vit c Se | $41,6 \pm 10,16^{\text{@}}$ |
| 17 | Инвазия + фенасал + ибупрофен + комплекс Vit c Se | $42,2 \pm 8,73^{\text{@}}$ |
| 18 | Инвазия + альбендазол + индометацин + комплекс Vit c Se | $141,0 \pm 12,07^{\text{@}}$ |
| 19 | Инвазия + альбендазол + ибупрофен + комплекс Vit c Se | $142,6 \pm 16,21^{\text{@}}$ |

Примечание: [@] – достоверное отличие от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$

У инвазированных мышей, получавших терапию празиквантелом на имагинальной стадии развития карликовых цепней, “момент хвоста” достоверно был выше в 6,44 раза по отношению к данным интактного контроля, а процент апоптотических клеток был ниже в 3,8 раза, чем у зараженных нелеченных животных. Число цестод в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $18,4 \pm 15,45$ на животное.

У мышей, получавших терапию фенасалом, “момент хвоста” клеток костного мозга был в 6,05 раза выше показателя интактного контроля, а уровень апоптотических клеток был в 2,88 раза ниже по сравнению с данными чистой инвазии. Число карликовых цепней в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $59,6 \pm 10,50$ на животное.

У инвазированных мышей, получавших терапию альбендазолом, “момент хвоста” достоверно был выше в 4,05 раза по отношению к данным интактного контроля, а процент апоптотических клеток был выше в 5 раз, чем у интактных животных. Число цестод в кишечнике составило в среднем $152,0 \pm 27,65$ на животное и достоверно не отличалось от данных чистой инвазии.

При проведении терапии празиквантелом с индометацином отмечалось достоверное повышение “момента хвоста” клеток костного мозга в 3,17 раза по сравнению с данными интактного контроля. Процент апоптотических клеток был ниже в 2,55 раза по отношению к данным зараженных нелеченных животных. После проведенной терапии гименолепидоза празиквантелом в сочетании индометацином было отмечено снижение числа паразитов до $18,0 \pm 7,94$ на животное.

У мышей, получавших терапию празиквантелом с ибупрофеном, “момент хвоста” клеток костного мозга был в 2,16 раза выше уровня интактного контроля и в 1,92 раза ниже данных чистой инвазии. Процент апоптотических клеток в 3,3 раза превышал данные интактного контроля и в 2,3 раза был ниже, чем у зараженных нелеченных животных. Число карликовых цепней в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $18,2 \pm 10,62$ на животное.

При проведении терапии празиквантелом с комплексом витаминов с Se отмечалось достоверное повышение “момента хвоста” клеток костного мозга в 6,5 раз, а уровень апоптотических клеток не отличался по сравнению с данными интактного контроля. Число карликовых цепней в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $10,2 \pm 4,09$ на животное.

При проведении терапии фенасалом с индометацином или ибупрофеном отмечалось достоверное повышение “момента хвоста” клеток костного мозга в среднем в 3,5 и 2,94 раза по отношению к данным интактного контроля соответственно. Уровни апоптотических клеток достоверно не отличались от данных интактного контроля. После проведенной терапии гименолепидоза фенасалом в сочетании с индометацином или ибупрофеном было отмечено снижение числа паразитов до $55,8 \pm 12,46$ и $61,0 \pm 13,32$ штук на животное соответственно.

У мышей, получавших терапию фенасалом с комплексом витаминов с Se, “момент хвоста” клеток костного мозга был в 3,72 раза выше уровня интактного контроля. Процент апоптотических клеток в 3,33 раза превышал данные интактного контроля и в 2,3 раза был ниже, чем у зараженных нелеченных животных. Число карликовых цепней в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $45,8 \pm 7,60$ на животное.

При проведении терапии альбендазолом с индометацином или ибупрофеном отмечалось достоверное повышение “момента хвоста” клеток костного мозга в среднем в 3,55 и 5,11 раза по отношению к данным интактного контроля соответственно. Уровни апоптотических клеток при терапии альбендазолом с индометацином или ибупрофеном достоверно были выше в 4,33 и 4 раза соответственно по сравнению с данными интактного контроля. После проведенной терапии гименолепидоза альбендазолом в сочетании с индометацином или ибупрофеном количество паразитов в тонком кишечнике достоверно не отличалось от данных чистой инвазии.

У мышей, получавших терапию альбендазолом с комплексом витаминов с Se, “момент хвоста” клеток костного мозга был в 2,94 раза выше уровня интактного контроля. Процент апоптотических клеток не превышал данные интактного контроля. Число карликовых цепней в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $145,0 \pm 11,94$ на животное.

При проведении терапии у мышей празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов с Se “момент хвоста” клеток костного мозга достоверно не отличался

от данного показателя у интактных животных и в 1,97 раз был ниже по сравнению с данными чистой инвазии. Число апоптотических клеток не отличалось от данных интактного контроля и было ниже в 5,75 раз в сравнении с данными инвазированных непролеченных животных. После проведенной терапии на 14-й день эксперимента у мышей данной подгруппы паразитов в кишечнике обнаружено не было.

При проведении терапии у мышей празиквантелом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se “момент хвоста” клеток костного мозга достоверно был выше в 2,72 раза данных интактных животных. Число апоптотических клеток не отличалось от данных интактного контроля и было ниже в 23 раза в сравнении с данными инвазированных непролеченных животных. После проведенной терапии у мышей данной подгруппы количество паразитов в кишечнике снизилось и составило $0,6 \pm 0,55$.

После терапии фенасалом с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se отмечалось достоверное повышение “момента хвоста” клеток костного мозга в среднем в 2,61 и 2,44 раза по отношению к данным интактного контроля соответственно и был ниже в 1,6–1,7 раза по отношению к данным зараженных нелеченных животных соответственно. Уровни апоптотических клеток достоверно не отличались от данных интактного контроля. После проведенной терапии гименолепидоза фенасалом в сочетании с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se было отмечено снижение числа паразитов до $41,6 \pm 10,16$ и $42,2 \pm 8,73$ штук на животное соответственно.

При терапии альбендазолом с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se наблюдалось достоверное повышение “момента хвоста” клеток костного мозга в среднем в 3,33 и 2,88 раза по отношению к данным интактного контроля соответственно. Уровни апоптотических клеток достоверно не отличались от данных интактного контроля. После проведенной терапии гименолепидоза альбендазолом в сочетании с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se

было отмечено снижение числа паразитов до $141,0 \pm 12,07$ и $142,6 \pm 16,21$ штук на животное соответственно.

Таким образом, изучено влияние сочетанной специфической (празиквантель, фенасал или альбендазол), патогенетической (индометацин, ибупрофен), антиоксидантной (витамины С, Е и β -каротин с селеном) терапии на состояние генома хозяина и интенсивность инвазии при гименолепидозе у мышей, зараженных в дозе 20 яиц/г массы тела на имагинальной стадии развития (с 11-х по 13-е сутки) карликовых цепней. Введение животным контрольных подгрупп всех препаратов и их комбинаций не приводило к достоверному росту “момента хвоста” клеток костного мозга и апоптотических клеток по сравнению с данными интактного контроля за исключением введения отдельно фенасала. Фенасал обладал генотоксическим воздействием и повышал “момент хвоста” в 3,66 раза по сравнению с данными интактного контроля.

Применение комбинированной терапии экспериментального гименолепидоза средней тяжести показало, что однократное применение празиквантеля, фенасала или альбендазола на имагинальной стадии развития паразитов не может полностью защитить геном клеток хозяина от генотоксического и цитотоксического воздействия секреторно-экскреторно-соматических продуктов карликовых цепней. Это подтверждалось сохранением высоких уровней “момента хвоста” клеток костного мозга, а также сохранением половозрелых паразитов в тонком кишечнике зараженных животных. Наименее эффективным оказалось применение альбендазола, который достоверно не снижал число паразитов в кишечниках инвазированных животных по сравнению с данными чистой инвазии и при его применении не снижалось число апоптотических клеток до уровня интактного контроля.

Комбинированная терапия празиквантелом, фенасалом или альбендазолом с индометацином, ибупрофеном или комплексом витаминов с Se более значительно снижала генотоксические и цитотоксические воздействия инвазии карликовыми цепнями, чем назначение только одного антигельминтика. Однако

абсолютные величины “момента хвоста” клеток костного мозга и процент апоптотических клеток превышали показатели интактного контроля. При комбинированной терапии фенасалом или альбендазолом с индометацином или ибупрофеном и комплексом витаминов с Se процент апоптотических клеток достигал уровня негативного контроля, но “момент хвоста” клеток костного мозга был выше показателя интактных животных. В кишечнике этих животных сохранялось незначительное количество паразитов. Назначение празиквантела с индометацином или ибупрофеном в комбинации с комплексом витаминов с Se на имагинальной стадии развития паразитов оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина, чем применение других комбинаций препаратов. Назначение празиквантела с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se приводила к более интенсивному снижению “момента хвоста”, процента апоптотических клеток до показателей интактного контроля. Кроме того, у зараженных животных, получавших эту комбинацию препаратов, было отмечено максимальное снижение числа паразитов в кишечнике по сравнению с инвазированными нелечеными животными. Этот эффект был обусловлен более сильным антигельминтным действием празиквантела по сравнению с фенасалом и альбендазолом.

2.6.2. Влияние терапии экспериментального гименолепидоза на образование микроядродержащих клеток костного мозга хозяина.

С целью возможности снижения цитогенетических нарушений в соматических и генеративных тканях хозяина, вызванных метаболитами паразитов при экспериментальном гименолепидозе, проведено изучение воздействия специфической, патогенетической и антиоксидантной терапии на частоту встречаемости микроядродержащих ПХЭ, НХЭ в костном мозге, сперматогоний (СГ), сперматоцитов (СЦ), сперматид (СТ) и изменений концентраций продуктов ПОЛ,

активности ферментов-антиоксидантов (СОД, каталаза) в семенниках мышей-самцов линии СВА. При оценке эффективности терапии экспериментального гименолепидоза сравнивали исследуемые показатели с данными интактного контроля и чистой инвазии. Результативность комбинированной терапии гименолепидозной инвазии у мышей определялась путем подсчета количества паразитов в тонком кишечнике на 14-й день от заражения.

Празиквантел используется для лечения цестодозов, в том числе и гименолепидоза [85]. Он воздействует не только на половозрелые, но и на личиночные стадии развития карликовых цепней [90]. Индометацин применялся в качестве нестероидного противовоспалительного агента и иммуномодулятора, который также обладает некоторым антимулагенным воздействием [91, 92]. Витамины А, С, Е являются биокатализаторами и обладают тесным синергическим антиоксидантным действием [93], а селен в форме Se - цистеина является структурным компонентом ряда Se - протеинов, входящих в ферментативное звено антиоксидантной защиты [94]. Кроме того, витамины А и С снижают интенсивность инвазии *H. papai* и замедляют развитие и созревание паразитов у белых мышей [95].

У интактного контроля в костном мозге число микроядродержащих ПХЭ составило $0,8 \pm 0,29$. Количество НХЭ с МЯ было в среднем $0,5 \pm 0,22$ на 1000 исследованных клеток. Число микроядродержащих СГ в семенниках составило $0,5 \pm 0,27$. Количество СЦ с МЯ было $0,2 \pm 0,13$ на 200 исследованных клеток. Уровень микроядродержащих СТ у интактных мышей составил $0,3 \pm 0,21$. В семенниках интактных мышей концентрации продуктов ПОЛ были для ДК – $184,49 \pm 1,15$ нМ/г липидов, МДА – $1483,73 \pm 19,78$ нМ/г белка, а активность каталазы составила $1,22 \pm 0,04$ мкМ/г и СОД – $99,11 \pm 0,49$ Ед/г ткани в 1 мин. Введение животным контрольных групп празиквантеля, индометацина, витаминов А, С, Е, β -каротина и их комбинаций не приводило к достоверному росту числа исследуемых клеток костного мозга и семенников с МЯ по сравнению с данными интактного контроля (рис. 2.9).

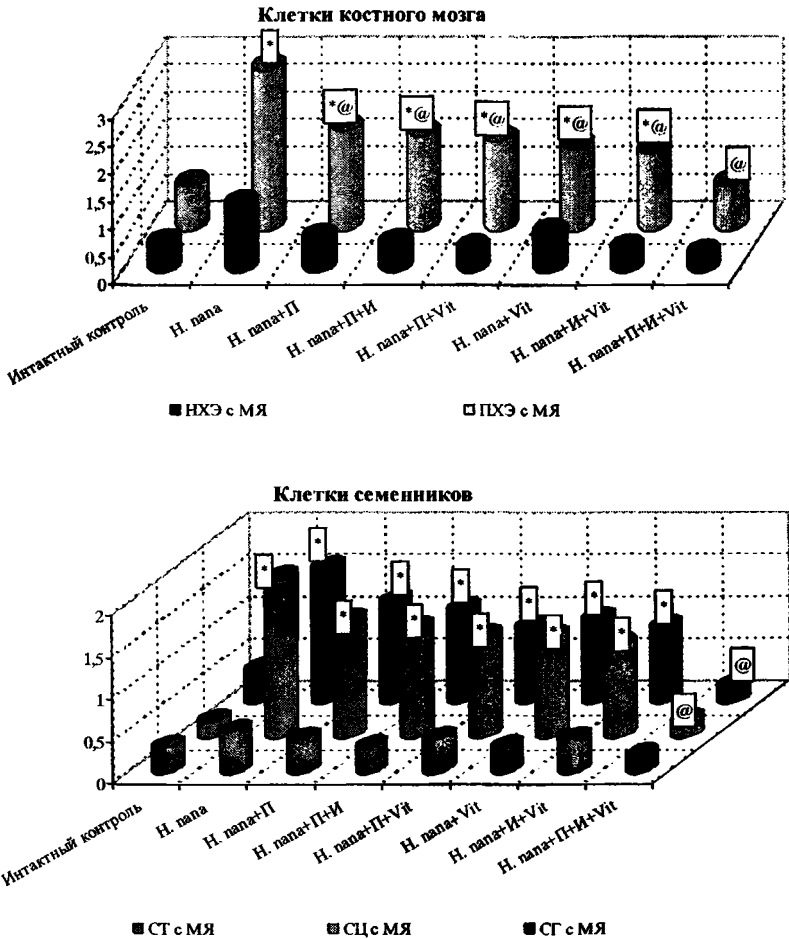


Рис. 2.9 ПХЭ, НХЭ в костном мозге, СГ, СЦ, СТ с МЯ в семенниках мышей-самцов линии СВА после терапии гименолепидоза (20 яиц/г) празиквантелом (П), индометацином (И), комплексом витаминов-антиоксидантов (Vit) и их комбинациями на 6-й день инвазии (* - достоверное отличие от данных интактного контроля, @ - от данных чистой инвазии при $P < 0,01 - 0,05$).

У зараженных животных, не получавших лечения, к 6-му дню инвазии количество ПХЭ с МЯ составило $2,9 \pm 0,74$, СГ – $1,6 \pm 0,26$ и СЦ – $1,9 \pm 0,23$, что достоверно было выше по сравнению с данными интактного контроля (рис. 2.9). Число микроядродержащих НХЭ составило – $0,5 \pm 0,3$, а СТ – $0,5 \pm 0,3$, что не превышало показатели интактных животных. В семенниках зараженных непролеченных мышей концентрации ДК и МДА превышали контрольные ($242,68 \pm 2,48$ нМ/г липидов и $2062,25 \pm 13,25$ нМ/г белка соответственно), а активности каталазы ($0,77 \pm 0,04$ мкМ/г ткани 1 мин) и СОД ($61,11 \pm 1,96$ Ед/г ткани 1 мин) снижались.

У инвазированных мышей, получавших терапию празиквантелом с 3-го по 5-й дни от заражения на личиночной стадии развития карликовых цепней, количество микроядродержащих ПХЭ достоверно снижалось в 1,6 раза по отношению к данным чистой инвазии и достоверно превышало этот показатель у интактного контроля в 2,3 раза (рис. 2.9). В семенниках отмечалось понижение количества СГ и СЦ с МЯ по сравнению с чистой инвазией, но их уровни оставались высокими и достоверно превышали в 3 и 7 раза аналогичные показатели у незараженных животных соответственно. У мышей, получавших терапию празиквантелом, в гомогенатах семенников отмечалось повышение активности СОД до уровня интактного контроля, тогда как концентрации ДК, МДА и активность каталазы достоверно не отличались от данных чистой инвазии.

При проведении терапии празиквантелом с индометацином отмечалось снижение числа микроядродержащих ПХЭ в 1,7 раза по сравнению с нелеченными животными, однако этот показатель достоверно превышал в 2,1 раза аналогичный у интактного контроля (рис. 2.9). В семенниках число микроядродержащих СГ и СЦ достоверно в 2,8 и 6,5 раза превышало уровни интактных мышей соответственно (рис. 2.9). В семенниках мышей, получавших терапию празиквантелом с индометацином, концентрации ДК и МДА не изменялись, активность каталазы повысилась на 28,6 % по сравнению с

данными чистой инвазии, а активность СОД не отличалась от уровня интактного контроля.

При лечении экспериментального гименолепидоза празиквантелом с витаминным комплексом наблюдалось достоверное снижение уровня ПХЭ с МЯ в 1,8 раза по сравнению с нелечеными животными, однако их количество в 2 раза было выше, чем у интактных мышей (рис. 2.9). В семенниках число СГ с МЯ в 2,3 раза и СЦ – в 6 раз превышало показатели у интактных мышей (рис. 2.9). Концентрации ДК и МДА в семенниках животных, пролеченных празиквантелом с витаминным комплексом, не изменялись, активность каталазы повысилась на 41,6 % по сравнению с данными чистой инвазии, а активность СОД не отличалась от уровня интактного контроля.

При введении инвазированным животным только витаминного комплекса число микроядродержащих ПХЭ было в 1,9 раза ниже, чем у зараженных нелеченных животных и выше в 1,9 раза по сравнению с интактным контролем. Уровни СГ и СЦ с МЯ в 2,5 и 6 раз превышали показатели интактных животных соответственно. В семенниках инвазированных животных, получавших комплекс витаминов концентрации ДК, МДА не отличались от таковых у зараженных нелеченных мышей, а активности обоих ферментов-антиоксидантов достигали уровней интактного контроля.

При терапии гименолепидоза индометацином с витаминным комплексом уровень ПХЭ с МЯ снизился в 2,1 раза по сравнению с данными у зараженных мышей не получавших лечение, но в 1,8 раза превысил показатель интактного контроля. Число микроядродержащих СГ и СЦ было в 2,3 и 5,5 раза больше по сравнению с интактными животными соответственно. В семенниках инвазированных животных, получавших индометацин с комплексом витаминов, концентрации ДК, МДА не отличались от таковых у зараженных нелеченных мышей, а активности каталазы и СОД достигали уровней интактного контроля.

При проведении терапии гименолепидоза празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов число ПХЭ с МЯ не

отличалось от показателя у интактных животных и в 3,6 раза было ниже по сравнению с данными чистой инвазии. Количество СГ и СЦ с МЯ у зараженных мышей, получавших весь комплекс препаратов, не отличались от данных интактного контроля и были ниже в 8 и 9,5 раз по сравнению с инвазированными и непролеченными животными соответственно. В гомогенатах семенников у этих мышей концентрации ДК и МДА достоверно были ниже, а активности ферментов - антиоксидантов не отличались при сравнении с данными интактного контроля.

У зараженных животных третьей группы, не получавших лечения, к 14-му дню инвазии среднее количество ПХЭ с МЯ составило $4,3 \pm 0,4$, СЦ – $1,3 \pm 0,3$, что достоверно было выше по сравнению с данными интактного контроля (рис. 2.10). Число микроядродержащих НХЭ составило $1,0 \pm 0,26$, СГ – $1,1 \pm 0,21$, а СТ – $0,5 \pm 0,22$, что не превышало показатели интактных животных (рис. 2.10). В семенниках зараженных мышей концентрации ДК, МДА составили $397,78 \pm 3,97$ нМ/г липидов и $3396,99 \pm 23,64$ нМ/г белков соответственно, что превышало показатели интактного контроля, а активности каталазы $0,27 \pm 0,03$ мкМ/г и СОД $51,22 \pm 2,14$ Ед/г ткани 1 мин были сниженными. Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило $168,3 \pm 49,98$ экземпляров (рис. 2.11).

У инвазированных мышей, получавших терапию празиквантелом с 11-го по 13-й дни от заражения, количество микроядродержащих ПХЭ снижалось в 1,5 раза по отношению к данным чистой инвазии, однако достоверно превышало данный показатель у интактного контроля в 2,9 раза. В семенниках наблюдалось снижение количества СЦ с МЯ, но их уровень оставался высоким и превышал в 5,5 раза аналогичные показатели интактных животных. Число цестод в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $1,8 \pm 0,98$ на животное.

У мышей, пролеченных празиквантелом, в гомогенатах семенников установлено снижение ДК на 37 %, МДА – на 39 % и повышение активности каталазы в 2,3 раза по сравнению с данными чистой инвазии.

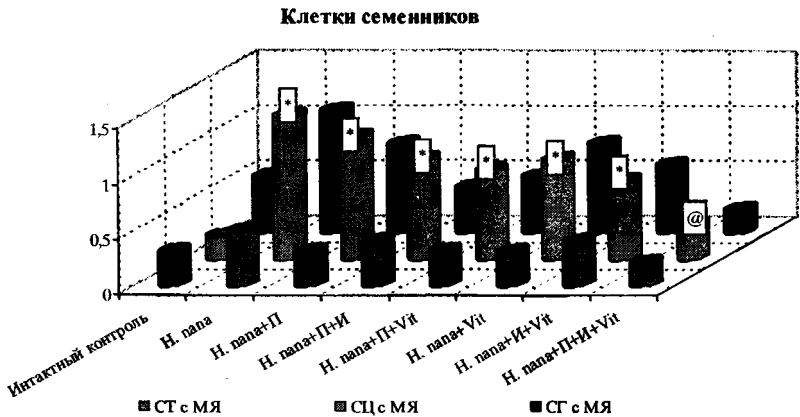
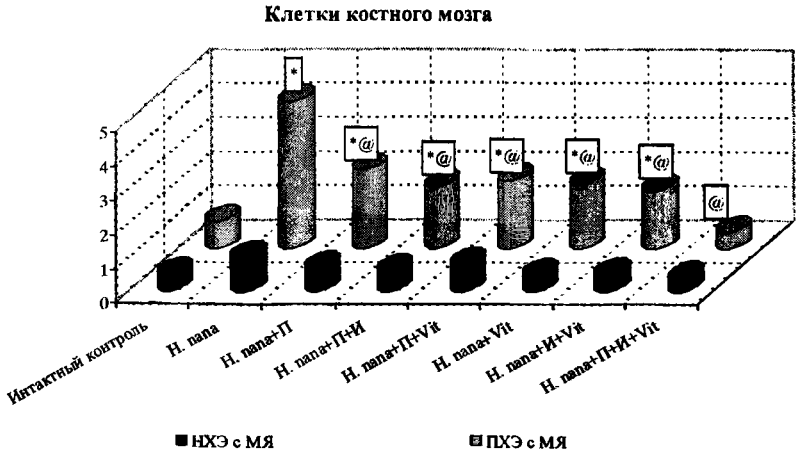


Рис. 2.10 ПХЭ, НХЭ в костном мозге и СГ, СЦ, СТ с МЯ в семенниках мышей-самцов линии СВА после терапии гименолепидоза (20 яиц/г) празиквантелом (П), индометацином (И), комплексом витаминов-антиоксидантов (Vit) и их комбинациями на 14-й день инвазии (* - достоверное отличие от данных интактного контроля, @ - от данных чистой инвазии при $P < 0,01 - 0,05$).

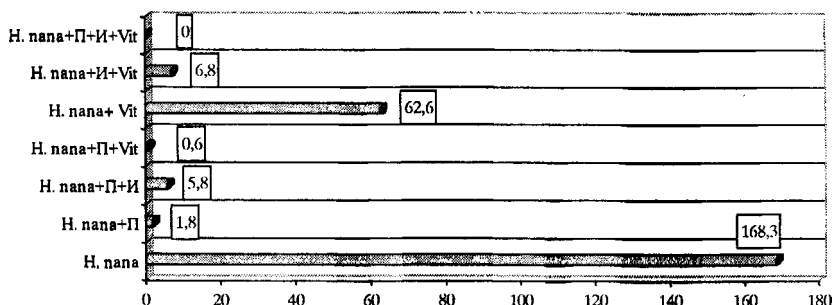


Рис. 2.11 Количество паразитов *H. nana* в тонком кишечнике мышей-самцов линии СВА при применении терапии инвазии (20 яиц/г) празиквантелем (Π), индометацином (И), комплексом витаминно-антиоксидантов (Vit) на 14-й день опыта.

Однако все эти показатели достоверно отличались от данных интактного контроля.

При проведении терапии в празиквантелем с индометацином или витаминным комплексом отмечалось достоверное снижение ПХЭ с МЯ в среднем в 1,9 и 1,8 раза по отношению к данным чистой инвазии соответственно. Уровни ПХЭ и СЦ с МЯ в этих подгруппах в 2,4 и 4,25 раза превышали показатели интактного контроля соответственно. После проведенной терапии гименолепидоза празиквантелем в сочетании индометацином или витаминным комплексом было отмечено снижение числа паразитов до $5,8 \pm 3,89$ и $0,6 \pm 0,33$ штук на животное соответственно. В подгруппе “инвазия + празиквантель + индометацин” концентрации ДК и МДА снизились на 39,5 % и 43 % соответственно, активность каталазы повысилась в 2,9 раза по сравнению с данными чистой инвазии, а активность СОД не отличалась от уровня интактного контроля. Терапия празиквантелем в сочетании с витаминным комплексом снизила в семенниках инвазированных животных уровни ДК и МДА, повысила активность СОД до показателей интактных мышей. Активность каталазы повысилась в 3,6 раза по

отношению к данным чистой инвазии, но достоверно была ниже, чем в подгруппе интактного контроля.

При введении инвазированным животным витаминного комплекса или его сочетания с индометацином отмечалась тенденция к снижению числа микроядросодержащих ПХЭ в 1,8 - 2,1 раза и СЦ с МЯ по сравнению с данными чистой инвазии, но показатели были выше в 2,3 - 2,1 и в 4,5 - 3,5 раза, чем у интактных животных. Число карликовых цепней снизилось до $62,6 \pm 30,54$ особей на животное при введении витаминного комплекса и до $6,8 \pm 3,12$ – его сочетания с индометацином. В семенниках инвазированных животных, получавших витаминный комплекс или его сочетание с индометацином, отмечалось снижение ДК и МДА на 21 - 38 % и повышение активностей каталазы, СОД в 2 - 6 раз по сравнению с данными чистой инвазии. Однако все эти показатели не достигали уровней интактного контроля.

При проведении терапии у мышей празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов число ПХЭ с МЯ достоверно не отличалось от данного показателя у интактных животных и в 7 раз было ниже по сравнению с данными чистой инвазии. Число СЦ с МЯ у зараженных мышей, получавших весь комплекс препаратов, не отличалось от данных интактного контроля и было ниже в 4,3 раза в сравнении с данными инвазированных непролеченных животных. После проведенной терапии на 14-й день эксперимента у мышей данной подгруппы паразитов в кишечнике обнаружено не было. В гомогенатах семенников у инвазированных животных, получавших празиквантел с индометацином и комплексом витаминов, ДК было в 2,96 раз, МДА – в 1,67 раза меньше, активность каталазы не отличалась, а активность СОД была выше в 3,8 раза по сравнению с данными интактного контроля.

Исследовано состояние генома хозяина, инвазированного карликовыми цепнями, и протекание свободнорадикальных процессов в клетках семенников при назначении специфической (празиквантел), патогенетической (индометацин) и антиоксидантной (витамины А, С, Е и β -каротин)

комбинированной терапии гименолепидоза. Установлено, что у мышей-самцов линии СВА введение празиквантела, а также его сочетаний с индометацином, витаминным комплексом или при применении всех выбранных препаратов одновременно не вызывало достоверного увеличения цитогенетических повреждений как в соматических, так и в генеративных тканях животных по сравнению с данными интактного контроля. Этот факт подтверждал отсутствие генотоксического эффекта у примененных лекарств и их комбинаций. У мышей, которым вводили препараты и их сочетания, не было установлено нарушения протекания свободнорадикальных процессов в семенниках.

У зараженных мышей, получавших терапию на личиночной стадии гименолепидоза с 3-го по 5-й дни инвазии только празиквантелом, индометацином, витаминным комплексом или сочетанием антигельминтика с индометацином, отмечалось снижение уровней микроядроксодержащих ПХЭ, СГ и СЦ в среднем в 1,3 - 2,1 раза по сравнению с данными чистой инвазии. Уровни этих клеток с МЯ превышали аналогичные показатели интактного контроля в среднем в 1,8 - 7 раз. В семенниках мышей была отмечена только нормализация активности СОД при терапии празиквантелом, каталазы — при терапии антигельминтиком с индометацином или комплексом витаминов, обоих ферментов-антиоксидантов — при введении комплекса витаминов или его сочетания с индометацином. Назначение празиквантела совместно с индометацином и комплексом витаминов-антиоксидантов на личиночной стадии гименолепидоза оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина и стабилизации свободнорадикальных процессов в семенниках по сравнению с данными других применявшихся вариантов терапии. Применение комбинации этих препаратов приводило к снижению уровней микроядроксодержащих клеток костного мозга и семенников всех исследованных типов, ДК, МДА — до показателей интактного контроля и нормализации активности ферментов-антиоксидантов в семенниках хозяина.

Однократное применение празиквантела на имагинальной стадии гименолепидоза не защищало полностью геном клеток хозяина. Это подтверждалось сохранением высоких уровней микроядродержащих ПХЭ, СЦ, продуктов ПОЛ, низкой активностью ферментов антиоксидантов по сравнению с интактным контролем, нахождением цестод в тонком кишечнике хозяина. Комбинированная терапия празиквантелом с индометацином или комплексом витаминов-антиоксидантов, а также введение последних без антигельминтика на имагинальной стадии гименолепидоза более эффективно снижала число паразитов в кишечнике, уровни микроядродержащих клеток, ДК, МДА и повышала активность СОД или каталазы в гомогенатах семенников, чем назначение только одного антигельминтика. Однако абсолютные величины большинства микроядродержащих клеток костного мозга и семенников, концентрации ДК, МДА превышали показатели интактного контроля. В подгруппе животных, получавших полную комбинацию препаратов (празиквантел + индометацин + комплекс витаминов-антиоксидантов) на имагинальной стадии гименолепидоза, не было обнаружено цестод и отмечалась нормализация числа микроядер как в генеративных, так и в соматических клетках хозяина до показателей интактного контроля. В семенниках у животных этой подгруппы концентрации продуктов ПОЛ были ниже, активность каталазы не отличалась, а активность СОД была даже выше, чем у интактного контроля.

2.6.3 Комбинированное лечение гименолепидоза человека.

Разработка способа терапии гименолепидоза человека празиквантелом с индометацином или ибупрофеном и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащем витамины С, Е, β -каротин с селеном проводилась на базе Витебской областной инфекционной больницы в 2004-2006 гг. Под наблюдением находилось 16 больных гименолепидозом, из которых 10 (первая группа) в возрасте от 6 до 11 лет (6

мальчиков и 4 девочек) и 6 (вторая группа) в возрасте от 25 до 36 лет (4 мужчины и 2 женщины).

Для лечения гименолепидоза были использованы празиквантел (Билтрицид) в таблетках по 600 мг (Германия), индометацин в таблетках по 25 мг фирмы "Balkanpharm" (Болгария) для взрослых, ибупрофен (Ибуфен) фирмы "Terpol PS S. A." (Польша) в 2 % суспензии или ибупрофен фирмы "Polfa" (Польша) в таблетках по 200 мг, поскольку индометацин противопоказан для детей в возрасте до 14 лет, витаминный антиоксидантный комплекс "Антиоксикапс с селеном" УП "Минскинтеркапс" (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 30 мкг селена, фестал в драже, аллохол в таблетках.

Первая группа была разделена на две подгруппы по 5 человек. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторая подгруппа – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов) с ибупрофеном 20 мг/кг массы тела (в три приема для возрастной группы 3–7 лет) или 1/2 таблетки 4 раза в день для возрастной группы 8–11 лет в течение 3 дней с витаминным антиоксидантным комплексом «АОК-Se» (1/4 таблетки для возрастных групп 3–7, 8–12), фесталом (по 1 драже 2 раза в день) и аллохолом (по 1 таблетки 3 раза в день). «АОК-Se», фестал и аллохол назначали совместно с ибупрофеном в течение 3 дней.

Вторая группа в возрасте от 25 до 36 лет была разделена на две подгруппы по 3 человека. Первая подгруппа получала только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторая – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день) с индометацином (25 мг 3 раза в день) с витаминным антиоксидантным комплексом "Антиоксикапс с селеном" (1 капсула в день), фесталом (по 1 драже 2 раза в день) и аллохолом (по 1 таблетки 3 раза в день). "Антиоксикапс с

селеном", фестал, аллохол назначали совместно с индометацином в течение 3 дней.

Для оценки эффективности лечения учитывался регресс основных проявлений заболевания (боли в животе, диспепсические расстройства) и исчезновение яиц карликовых цепней в фекалиях. Определяли уровни одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов лимфоцитов крови больных до лечения и через 3 дня после лечения. В качестве негативного контроля при проведении цитогенетических анализов использовались данные лимфоцитов 10 доноров крови. Результаты щелочного гель-электрофореза отдельных клеток лимфоцитов больных гименолепидозом до и после лечения, а также крови доноров отражены в табл. 2.6.

Таблица 2.6

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов периферической крови больных гименолепидозом при комбинированном лечении празиквантелом, нестероидными противовоспалительными препаратами и витаминами антиоксидантного характера с Se.

| Группа исследований | Исследуемый показатель | Процент ДНК в "хвостах комет" | Длина "хвостов комет" (в пикселях) | "Момент хвоста" | Процент апоптотических клеток |
|---|------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Негативный контроль (доноры крови) | | 1,81±0,66 | 3,64±1,75 | 0,12±0,05 | 0,40±0,52 |
| Гименолепидоз у детей (6-11 лет) до лечения (n=10) | | 4,47±1,13* | 21,70±7,44* | 0,93±0,26* | 0,60±0,70 |
| Гименолепидоз у детей (6-11 лет) терапия празиквантелом (n=5) | | 3,31±0,56 ^ω | 14,40±4,51* | 0,48±0,17 ^ω | 0,60±0,55 |
| Гименолепидоз у детей (6-11 лет) терапия празиквантелом с ибупрофеном и комплексом витаминов с Se (n=5) | | 2,03±0,52 ^ω | 5,00±0,71 ^ω | 0,19±0,10 ^ω | 1,00±0,71 |
| Гименолепидоз у взрослых (25-36 лет) до лечения (n=6) | | 4,29±1,00* | 16,83±3,25* | 0,71±0,16 | 0,67±0,52 |
| Гименолепидоз у взрослых (25-36 лет) терапия празиквантелом (n=3) | | 2,77±0,53* | 15,00±5,20* | 0,43±0,24* | 0,67±0,52 |
| Гименолепидоз у взрослых (25-36 лет) терапия празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов с Se (n=3) | | 1,64±0,45 ^ω | 9,00±3,61 ^ω | 0,14±0,03 ^ω | 0,67±0,58 |

Примечание: * - достоверное отличие от данных доноров крови, ^ω - от данных до лечения при P<0,01-0,05.

После лечения детей только празиквантелом у двух из пяти на 10-12 сутки сохранялись жалобы на боли в животе, а также обнаруживались яйца гименолеписов в фекалиях. “Момент хвоста” лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,94 раза, чем до лечения, однако в 7,75 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не превышал этот показатель до лечения, а также контрольной группы.

У детей, пролеченных празиквантелом в сочетании с ибупрофеном и комплексом витаминов-антиоксидантов с Se, на 10–12 сутки яйца гельминтов в фекалиях не обнаруживались. Самочувствие детей было хорошее, жалоб не предъявляли. Комбинированная терапия гименолепидоза у детей характеризовалась снижением “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 4,89 раза по сравнению с данными до лечения, и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не отличался от контрольного показателя и данных, полученных до лечения.

При лечении гименолепидоза у взрослых пациентов, которые получали только празиквантел, положительный результат отмечался в двух из трех случаев. У них “момент хвоста” лимфоцитов периферической крови был ниже в 1,65 раза, чем до лечения, однако в 3,58 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не изменялся.

У пациентов, получавших празиквантел, индометацин и комплекс витаминов-антиоксидантов с Se, происходила полная дегельминтизация и нормализация цитогенетических повреждений.

На основании полученных данных была предложена схема лечения больных гименолепидозом с учетом их возрастных групп (табл. 2.7).

Таким образом, лечение гименолепидоза у детей празиквантелом, ибупрофеном с витаминным антиоксидантным комплексом и у взрослых пациентов – празиквантелом с индометацином и витаминами С, Е, β -каротином с Se является оптимальным.

Таблица 2.7

Схема лечения больных гименолепидозом празиквантелом

| Возрастная группа | Препарат | Дозировка препарата | Время приема | Длительность курса |
|-------------------|--|--|------------------|--------------------|
| 3-7 лет | Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг | 25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток | Внутрь после еды | Одни сутки |
| | Ибупрофен в 2% суспензии или в табл. по 200 мг | 20 мг/кг массы тела в 3 приема в день | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Витаминный комплекс. | Vit. C - 50 мг, Vit. E - 12,5 мг, β-каротин - 1,5 мг, Se - 5 мкг | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Фестал в табл. | По 1 табл. 2 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Аллохол в табл. | По 1 табл. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| 8-14 лет | Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг | 25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток | Внутрь после еды | Одни сутки |
| | Ибупрофен в табл. по 200 мг | 1/2 таблетки 4 раза в день | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Витаминный комплекс | Vit. C - 50 мг, Vit. E - 12,5 мг, β-каротин - 1,5 мг, Se - 5 мкг | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Фестал | По 1 табл. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Аллохол в табл. | По 2 табл. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| Старше 15 лет | Празиквантел (Бильтрицид) в табл. по 600 мг | 25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток | Внутрь после еды | Одни сутки |
| | Индометацин в табл. по 25 мг | 25 мг 3 раза в день | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Витаминный комплекс. | Vit. C - 100 мг, Vit. E - 25 мг, β-каротин - 3 мг, Se - 10 мкг | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Фестал | По 2 табл. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Аллохол в табл. | По 2 табл. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |

2.7. Профилактика.

Профилактика гименолепидоза человека основывается на приостановке или выключении действия одного из трех эпидемических факторов – источника инвазии, механизма ее передачи и восприимчивости к возбудителю населения, преимущественно детского.

Механизм передачи возбудителя – фекально-оральный. Основным источником инвазии являются больные гименолепидозом дети, что обусловлено недостаточным развитием у них гигиенических навыков, нарушением элементарных правил обработки и приема пищи. Для выявления источника инвазии целесообразно проводить плановые обследования в организованных детских коллективах один-два раза в год, включая обслуживающий персонал, а также плановые обследования «неорганизованных» детей и контактирующих с ними лиц.

Поскольку в некоторых случаях источником инвазии могут быть грызуны (мыши, крысы), в очагах гименолепидоза при высокой их численности необходимо параллельно проводить дератизационные мероприятия.

После установления диагноза больного гименолепидозом необходимо изолировать от других детей на срок до лечения и на 2–3 последующих дня, включая день лечения. Всех выявленных в очаге больных гименолепидозом необходимо лечить одновременно для одномоментного обезвреживания источника инвазии. Детей, переболевших гименолепидозом, целесообразно брать на диспансерный учет в лечебном учреждении, для чего следует завести специальный журнал, в котором отражают фамилию, имя, отчество больного и его возраст; номер детского учреждения, за которым закреплен ребенок; сроки обследования членов семьи, проведенное им лечение и результаты контрольных обследований после лечения. Больные находятся на учете в течение 6 месяцев после окончания курса лечения при условии, что в течение этого срока не будет выявлен рецидив заболевания. При упорном течении болезни диспансерное наблюдение может быть продлено до года, при этом необходимо

периодически проводить повторные обследования на наличие яиц карликового цепня. Борьба с другими кишечными инфекциями и инвазиями ведет к снижению заболеваемости гименолепидозом.

Меры, предупреждающие передачу возбудителя инвазии, включают изоляцию больного гименолепидозом, а также комплекс санитарно-гигиенических мероприятий. Рекомендуется в детских организованных коллективах, где выявлен источник инвазии, постоянно прививать детям гигиенические навыки (мыть руки перед едой, после посещения уборной, пользоваться туалетной бумагой после дефекации и пр). Дети младшего возраста обеспечиваются индивидуальными горшками, которые следует хранить в специальном помещении. Пользование горшками производится под наблюдением обслуживающего персонала. После посещения детьми туалета горшки сразу же обрабатываются раствором хлорной извести. Более старшие дети пользуются стульчиками, которые после применения должны обрабатываться дезинфицирующим раствором не реже 2–3 раз в день. Настилы, перегородки, ручки дверей в уборных, краны умывальников должны обрабатываться 1% раствором хлорной извести. Дети обеспечиваются индивидуальными полотенцами, умывальниками, мылом. В помещении, где хранятся горшки и стульчики, необходимо проводить влажную уборку с последующим кипячением тряпок. Обслуживающий персонал обязан мыть руки, менять халаты после уборки помещения и обработки предметов туалета.

Целесообразно проводить занятия по санитарному минимуму с воспитателями, преподавателями и прочим обслуживающим персоналом детских учреждений, а также обследовать всех лиц на пораженность гельминтами при выдаче медицинских книжек. Необходимо систематически проводить противомышьиные и дератизационные мероприятия.

Для профилактики распространения гименолепидоза рекомендуется подвергать детей копроовоскопическому обследованию при оформлении в детские ясли, сады и взрослых на работу. Детей и персонал детских учреждений, школ-

интернатов необходимо обследовать два раза в год, а школьников начальных классов и работников пищевых предприятий – не реже одного раза в год. При выявлении больного гименолепидозом целесообразно обследовать всех членов его семьи и при установлении инвазии провести лечение.

Особое значение имеют профилактические мероприятия, проводимые в период лечения больных гименолепидозом. Для уничтожения яиц гельминтов, выделившихся с калом при лечении, необходимо пользоваться хлорной известью, растворами карболовой кислоты или лизола. При заливке фекалий больного гименолепидозом раствором 50 % хлорной извести гибель яиц возбудителя наступает через 5–10 минут, а при применении 20 % раствора – через 30 минут. Сухая хлорная известь, перемешанная с фекалиями в соотношении 1:5, убивает яйца карликового цепня через 5–10 мин. Концентрированный раствор хлорамина или сухой хлорамин менее эффективны. После воздействия в течение 30 минут 50% раствора хлорамина яйца в фекалиях не теряют жизнеспособность. Раствор карболовой кислоты концентрацией в 5 % вызывает гибель яиц в фекалиях через 20 минут, а 10% раствор – через 5 минут. Растворы лизола в концентрации 5–10 % действуют на яйца карликового цепня менее губительно, чем такие же растворы карболовой кислоты. Полная гибель яиц карликового цепня наступает лишь после двухчасового воздействия 10 % раствором лизола.

В борьбе с заразными болезнями, в том числе и с гименолепидозом, первостепенная роль придается санитарному просвещению. Особенно ценными помощниками медицинских работников могут быть школьники. Поэтому санитарное просвещение необходимо прежде всего проводить в школах. Критериями оценки гигиенического воспитания детей и образованности обслуживающего персонала в организованных коллективах Е.В. Миленина [96] предлагает считать элементарное знание детьми вреда, наносимого гельминтами, и путей заражения ими; овладение детьми гигиеническими навыками (мыть руки перед едой, после посещения уборной,

следить за чистотой одежды, не грызть ногти и т.д.); участие детей в поддержании гигиенического режима; грамотное выполнение персоналом мероприятий по оздоровлению коллектива; прекращение загрязнения внешней среды яйцами гельминтов; снижение зараженности энтеробиозом и гименолепидозом.

Повышение неспецифической резистентности населения можно достичь путем организации полноценного питания богатого витаминами. Однако этот способ недостаточно эффективен для полного предупреждения распространения гименолепидоза. Поэтому вопросы профилактики гименолепидоза и борьбы с ним можно успешно решать путем воздействия на источник инвазии и на пути ее передачи.

ГЛАВА 3. ТЕНИИДОЗЫ

Кишечные тениидозы (тениаринхоз и тениоз) – заболевания, вызываемые двумя представителями семейства Taeniidae – бычьим и свиным цепнями, для которых характерно нарушение функции пищеварительного тракта. Оба паразита имеют очень близкое строение, и биологии развития. Поэтому их рассматривают вместе. Шифр тениаринхоза по МКБ10 – B68.1, а тениоза – B68.0.

3.1. Этиология и биология возбудителей.

Возбудитель тениаринхоза (*Taeniarhynchus saginatus*) – цепень невооруженный или бычий. В половозрелой стадии паразитирует в тонком кишечнике человека. Его стробила светло-серого цвета, в длину достигает 4-12 м, но могут встречаться и более крупные экземпляры. Как правило, у человека паразитирует только одна особь. С этим фактом связано старое название паразита – солитер (от фр. Solitaire – одиночный). Случаи множественной инвазии отмечаются обычно только в интенсивных эндемичных очагах.

Головка (сколекс) паразита квадратно-овальной формы, в поперечнике достигает 1,5–2 мм с четырьмя присосками и пигментированным рудиментарным хоботком без крючьев. Шейка короткая, соединяет сколекс со стробилой, которая состоит из 1000–2000 проглоттид. В шейке и в передней трети стробилы содержатся незрелые членики, а в средней части – гермафродитные. Они имеют хорошо развитые мужскую и женскую половые системы. Матка не разветвляется, яичник двудольчатый. Позади яичника расположен трубчатый желточник, впереди от которого находится группа мелких желез (тельца Мелиса). Сюда же ведет влагалище, наружное отверстие которого открывается в ямке полового бугорка. По мере созревания членика формируется матка, которая закладывается в виде продольного стволика, отходящего от места слияния яйцевода и протока желточников. Многочисленные семенники

располагаются в боковых пространствах членика. Тонкие семяпроводы собираются в общий семяизвергающий канал, который заканчивается копулятивным органом (циррусом), лежащим в особом мешочке (половой бурсе). В нижней трети стробилы членики суживаются и удлинняются. Они заполнены развитой замкнутой маткой, от центральной части которой отходит в стороны по 17–35 боковых ветвей. Матка заполнена яйцами, размеры которых составляют 28–44 x 28–38 мкм. Яйца не имеют видовых особенностей, поэтому при диагностике указывается родовая принадлежность (яйца тениид). Число яиц в каждой зрелой проглоттиде достигает 175 тысяч. За год цепень невооруженный выделяет около 250 зрелых проглоттид. За год больной может выделять во внешнюю среду до 440 млн. яиц. Членики способны активно двигаться, выдавливая из матки яйца со зрелыми онкосферами, выходящими через передний край проглоттиды. Нежные наружные оболочки яиц разрушаются, в результате чего освобождаются онкосферы, покрытые эмбриофором.

Промежуточным хозяином является крупный рогатый скот семейства Bovidea, который, как правило, заражается онкосферами на пастбищах. Крупный рогатый скот способен проглатывать проглоттиды, которые перевариваются, онкосферы освобождаются от оболочки и с помощью крючьев проникают между клетками кишечной стенки в глубь ее. Онкосфера освобождается от эмбриофора и проникает в капилляры кишечника. Попав в ток крови, яйца разносятся по органам и тканям промежуточного хозяина. В местах нахождения личинок онкосферы продолжают развиваться, превращаясь в течение 4–5 месяцев в цистицерки (финны) — *Cysticercus bovis*, представляющие собой пузырьки, наполненные жидкостью, в которой находится в вывернутом наизнанку положении прикрепленный к его стенке сколекс. Последние имеют овальную форму, напоминая горошину или зерно фасоли размером 4–10 мм в поперечнике. Цистицерк в промежуточном хозяине живет в течение 8–9 месяцев, после чего погибает.

Свиной цепень (*T. solium*) – возбудитель тениоза человека. Этот паразит распространен повсюду, где имеется его промежуточный хозяин – свинья. Длина свиного цепня 1,5–2 м. Сколекс размером 0,1–1 мм снабжен хоботком и двойной кроной крючьев (отсюда название «вооруженный цепень»). От момента проглатывания человеком финны *S. cellulosae* до появления первых зрелых члеников в экскрементах проходит 67–72 дня. Дефинитивным хозяином является человек. Активного выползания из кишечника человека проглоттид *T. solium* не наблюдается, что ведет к значительно более частому просматриванию этого заболевания по сравнению с тениаринхозом. Более или менее достоверные цифры говорят о сравнительно слабой экстенсивности распространения этого паразита, хотя он и встречается почти во всех районах Беларуси.

Промежуточными хозяевами могут быть свинья, кабан, собака, кошка, которые проглатывают инвазионные яйца (онкосферы). Последние, попав в кишечник, освобождаются от эмбриофора, с помощью крючьев проникают в сосуды и разносятся по всему организму, где превращаются в цистицерки. *Cysticercus cellulosae* при рассматривании невооруженным глазом неотличим от *S. bovis*, но чаще, чем последний, достигает более крупных размеров (горошинки и несколько больше). Строение его такое же, как и *S. bovis*, с той разницей, что головка снабжена хоботком с двумя венчиками крючьев. Локализацией цистицерков у промежуточных хозяев, помимо межмышечной соединительной ткани, могут быть головной мозг, глаза и другие органы.

3.2. Эпидемиология.

В Беларуси инвазия бычьим цепнем встречается у населения повсеместно. Тениаринхоз распространен преимущественно в скотоводческих районах, что связано с циклом развития его возбудителя. Спорным является вопрос о роли самого человека в распространении инвазии. В литературе описано более 10 случаев цистицеркоза человека, вызванного паразитированием *S. bovis* с локализацией ларвоцист в сердце, мозге, глазу, скелетных

мышцах и других тканях и органах. Возможность паразитирования личиночной стадии *T. saginatus* у человека считается проблематичной, поскольку помимо обнаружения цистицерков других надежных доказательств нет [97].

Человек заражается бычьим солитером при употреблении в пищу мяса крупного рогатого скота, зараженного инвазионными цистицерками. Это происходит в процессе приготовления пищи (пробование на вкус сырого мясного фарша), при употреблении в пищу блюд из сырого и недостаточно термически обработанного мяса (проварка, промораживание) и мясных изделий (шашлык, бифштекс). При попадании цистицерка в кишечник человека он под действием соков желудочно-кишечного тракта и желчи выворачивает протосколекс, прикрепляется при помощи присосок к стенке верхней части тонкого отдела кишечника, и начиная от шейки, происходит рост паразита. Место прикрепления *T. saginatus* располагается на 40–50 см ниже двенадцатиперстно-тощекишечного изгиба, а у отдельных больных цепень может прикрепляться к тощей кишке. Оболочки финны перевариваются, а рост паразита и появление члеников начинаются от шейной части. От момента проглатывания финны и до момента наступления зрелости паразита проходит около 3 месяцев. В сутки развивающийся бычий цепень удлиняется в среднем на 6–7 см. Длительность жизни бычьего цепня исчисляется многими годами, поскольку *T. saginatus* может жить в организме человека до 20–50 лет. Этот срок ограничивается лишь продолжительностью жизни самого дефинитивного хозяина.

Больной тениаринхозом выделяет во внешнюю среду зрелые членики, которые выходят пассивно с экскрементами или активно выползают из анального отверстия преимущественно в дневное время. Максимальное их отхождение наблюдается обычно весной или осенью, что способствует лучшей выживаемости яиц во внешней среде. Больной в среднем ежедневно выделяет около 7–9 зрелых члеников.

Человек является единственным дефинитивным хозяином бычьего и свиного цепней и, следовательно, единственным

источником распространения этих инвазий. Попадающие во внешнюю среду путем активного выползания или путем пассивного выделения с экскрементами отдельные проглоттиды, а также онкосферы, будучи проглочены животными, вызывают финноз крупного рогатого скота или свиней. От финнозных животных человек заражается бычьим цепнем при употреблении в пищу мяса крупного рогатого скота с жизнеспособными финнами *C. bovis* и свиным цепнем при употреблении в пищу свиного мяса с жизнеспособными финнами *C. cellulosae*.

Сведения о распространении тениаринхоза и тениоза у человека носят отрывочный и весьма неточный характер, поскольку методы выявления больных во многих странах нестандартизированы, сами обследования не являются обязательными и проводятся нерегулярно [22]. Беларусь относят к зоне с низким уровнем цистицеркоза и тениаринхоза. Заражение человека происходит только энтеральным путем при употреблении в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса. Пораженность в течение года проявляется неравномерно. Осенью или в начале зимы она возрастает и совпадает с периодом массового убоя скота в частном секторе. Возрастная динамика больных тениаринхозом и тениозом колеблется от 20 до 50 лет. Среди больных преобладают женщины.

Согласно официальным отчетным данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья заболеваемость тениидозами составляла в 2001 г. 0,15/100 тыс. населения, в том числе больных тениаринхозом было 0,10 и тениозом – 0,05/100 тыс. [114]. В 2002 г. заболеваемость тениидозами равнялась 0,09/100 тыс., в том числе тениаринхозом – 0,07 и тениозом – 0,02/100 тыс. населения [115]. В 2003 г. показатель пораженности тениидозами был 0,05/100 тыс., причем все выявленные больные были поражены бычьим цепнем [116]. В 2004 г. показатель пораженности составил 0,04/100 тыс. населения, все пораженные были больны тениаринхозом [117]. В 2005 г. пораженность населения тениидозами составила 0,07/100 тыс. [118]. Все пораженные также страдали тениаринхозом. В

2006 г. зарегистрировано 10 случаев тениаринхоза (0,05/100 тыс.) и 5 случаев тениоза (0,03/100 тыс. населения) [119] и в 2007 г. выявлено 7 случаев тениидозов (5 больных тениаринхозом и 2 – тениозом) с пораженностью населения 0,07/100тыс (тениаринхозом 0,05/100 тыс. и тениозом – 0,02/100 тыс.) [120].

Нами в течение 2006–2007 гг. было обследовано 69715 лиц разных профессий на наличие у них цестод. Выявлено 22 инвазированных тениаринхозом, что составило 0,034% от общего числа обследованных (табл. 3.1) и 10 больных тениозом (0,007%).

Таблица 3.1

Обследование населения на тениидозы

| Группа обследованных лиц | Обследовано лиц | Выявлено больных |
|---|-----------------|------------------|
| Работники молочно-товарных ферм | 8198 | 5/2* |
| Работники животноводческих комплексов | 3516 | 7/2 |
| Работники мясокомбинатов | 1777 | – |
| Работники пищеблоков, столовых, прод. магазинов | 14555 | 7/2 |
| Дети дошкольных учреждений | 17825 | – |
| Школьники общеобразовательных учреждений | 21067 | 1/0 |
| Учащиеся проф.-тех. училищ, студенты | 4756 | 2/2 |
| ИТОГО | 69715 | 22/8 |

Примечание: * в числителе – больные тениаринхозом, в знаменателе – тениозом.

Среди последних 2 были работниками молочно-товарных ферм, 2 – работниками животноводческих комплексов, 2 – работниками столовых и продовольственных магазинов и 2 – студентами вузов, родители которых купили им финнозную свинину на Ждановичском рынке г. Минска.

Больные тениидозами пастухи могут играть важную роль в рассеивании инвазии. Проводя целые дни на пастбище, оставляя свои экскременты, пастух может служить источником инвазии финнозом всего поголовья стада. При организации молочной фермы на выпасном участке увеличивается опасность заражения

крупного рогатого скота финнозом, поскольку среди лиц, обслуживающих ферму, могут оказаться работники, больные тениаринхозом. Они могут рассеивать онкосферы, попавшие на их тело и одежду из активно выползающих проглоттид, загрязнять выпасные участки, корм и питье, даваемые скоту.

Заражение крупного рогатого скота, свиней онкосферами происходит энтерально. Оно может быть прямым и косвенным. Прямое заражение наблюдается при стойловом содержании животных и случайном заглатывании человеческих фекалий, содержащих яйца или проглоттиды тениид. Фактором передачи инвазии могут быть человеческие фекалии, используемые в качестве удобрения для полей, а также руки больных [99]. Наиболее частое инвазирование животных происходит в осенне-зимне-весенний период, когда существуют более благоприятные условия для выживания яиц тениид во внешней среде. Цистицеркоз скота регистрируется в Беларуси в 3–4 квартале, когда производится массовый убой откормочного молодняка. Заражение скота может происходить во дворе и близ жилья, когда люди не пользуются уборными или пользуются ими мало, загрязняют экскрементами почву. Рассеиванию экскрементов по траве и почве способствует размывание их дождями и хозяйственными водами, а также механическое растаскивание частичек экскрементов животными и самим человеком.

По отчетным данным Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья на мясокомбинатах, убойных пунктах и ветеринарных лабораториях, на рынках в 2001 г. было зарегистрировано только 2 свиные туши, пораженные финнозом, а больных тениозом обнаружено 5 человек [114]. В 2002 г. выявлено 138 туш свиней, пораженных финнозом, а больных тениозом только 2 случая [115]. В 2003 г. обнаружено 2 свиные туши, пораженные финнозом [116], в 2004 г. – 5 [117], в 2005 г. – 13 туш [118]. Однако в эти три года не был выявлен ни один больной тениозом. В 2006 г. финноза среди свиней не было отмечено [119].

При анализе отчетных данных РЦГЭ и ОЗ оказалось, что в 2001 г. 84 туши (0,0036%) были поражены цистицерками бычьего

цепня, в 2002 г. – 64 (0,0061%), в 2003 г. – 82 (0,0089%), в 2004 г. – 97 (0,0098%), в 2005 г. – 93 туши (0,0095%) и в 2006 г. – только 2 случая финноза крупного рогатого скота. При анализе пораженности крупного рогатого скота по отдельным регионам обращает на себя внимание факт, что в Могилевской области в 2003 г. было выявлено 49 и в 2004 г. – 56 туш крупного рогатого скота, пораженных финнозом, а в Минской в 2005 г. было выявлено 52 туши крупного рогатого скота, пораженного цистицеркозом. Однако ни в 2004, ни в 2005 гг. в этих областях не было выявлено ни одного больного тениаринхозом. Наличие пораженности свиней и крупного рогатого скота финнозом при отсутствии источника инвазии (больного человека) можно объяснить фактом приема на работу граждан зарубежных стран на короткий период (май-сентябрь), не имеющих медицинских книжек и затем быстро возвращающихся на родину.

При изучении отчетных данных, собранных нами с мясокомбинатов и областных ветеринарных лабораторий Витебской и Гомельской областей в 2006–2007 гг., было установлено 36 случаев финноза крупного рогатого скота (табл. 3.2). Пораженность крупного рогатого скота в Витебской области при обследовании 68420 туш составила 0,015 % и в Гомельской (70867 туш) – 0,037 %, а средний показатель по республике составил 0,026%. Из этих фактов следует, что отчетные данные Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья и Белорусского Государственного Ветеринарного Центра не отражают истинного заражения животных финнозом.

Механизм передачи возбудителя паразитарного заболевания складывается из трех звеньев: выведения возбудителя из организма, передвижение и сохранение его на объектах внешней среды и внедрение последнего в заражающийся организм [100]. Тениды наиболее приспособлены к первому механизму передачи. Членики цестод пассивно выводятся с фекалиями или активно выползают из ануса. Бычий цепень приспособлен и ко второму механизму передачи, так как зрелые проглоттиды активно передвигаются по почве, траве, рассеивая яйца. Третье

Таблица 3.2

Пораженность крупного рогатого скота финнами *C. bovis*.

| Витебская область | | | Гомельская область | | |
|-------------------|---|------------------------|--------------------|---------------------------------|------------------------|
| № п/п | Район / хозяйство | К-во инвазир. животных | № п/п | Район / хозяйство | К-во инвазир. животных |
| 1 | Витебский, д. Залесье (и п. Тарасевич) | 1 | 1 | Б.-Кошелевский, СПК "Ульянова" | 1 |
| 2 | Витебский, КУСХП им. Шмырева, д. Шапуры | 3 | 2 | Ветковский, СПК "Искра" | 1 |
| 3 | Городокский, СПК "Рапс" | 1 | 3 | Гомельский, СПК "9 мая" | 1 |
| 4 | Лиозненский, КУСХП "Крынки" | 2 | 4 | Гомельский, КСУП, а/к "Южный" | 1 |
| 5 | Лиозненский, совхоз "Данукалова" | 1 | 5 | Гомельский, СПК "Победа" | 2 |
| 6 | Сенненский, СПК "Белая липа" | 1 | 6 | Добрушский, СПК "Хорошевский" | 14 |
| 7 | Сенненский, КУСХП им. Горовца | 1 | 7 | Добрушский, СПК "Оборона" | 4 |
| | | | 8 | Жлобинский мясокомбинат | 1 |
| | | | 9 | Октябрьский, КСУП "Октябрьский" | 1 |
| Итого: | | 10 | Итого: | | 26 |

звено механизма передача – внедрение тениид в заражающий организм адекватно высокой приспособленности к выведению инвазионных элементов, их рассеиванию, выживаемости во внешней среде и длительности выживания личинок в тканях и органах промежуточного хозяина. Значительное распространение тениаринхоза и тениоза свидетельствует о частой заражаемости окончательного и промежуточного хозяев, благодаря социальным и этнографическим факторам, оказывающим влияние на способы приготовления пищи, выбор мясных блюд, способы содержания животных, общение с ними и общий уровень культуры. Экологические факторы более важны при передаче тениид от окончательного хозяина к промежуточному, чем наоборот. Этому способствуют их огромный потенциал воспроизводства и

большая продолжительность жизни. Роль цистицерков в сохранении эпидемического процесса значительна, поскольку они сохраняют жизнеспособность и инвазионные свойства в тканях хозяина от нескольких месяцев до года и более.

В эпидемиологии тениаринхоза весьма существенна длительность инвазии, которая при отсутствии лечения может продолжаться многие годы. Больной человек рассеивает огромное множество онкосфер с экскрементами вследствие активного выползания члеников. Этот факт повышает шансы попадания онкосфер в желудочно-кишечный тракт крупного рогатого скота от инвазированных лиц, ухаживающих за животными.

Эпидемиология тениоза, будучи во многом сходной с эпидемиологией тениаринхоза, имеет по сравнению с последней некоторые различия. Этот паразит может жить в кишечнике человека несколько лет. Он покидает своего хозяина значительно скорее, чем *T. saginatus*. Проглоттиды свиного цепня выходят из кишечника во внешнюю среду пассивно, вместе с фекалиями. Свиньи охотно поедают фекалии и заключенные в них членики, тогда как коровы чаще проглатывают то или иное число онкосфер вместе с травой или другой пищей. Поэтому финнозные свиньи инвазированы очень интенсивно. Свиной цепень у человека чаще дает инвазию, чем бычий, так как с небольшим количеством свиного мяса можно проглотить много финн. Распознавание инвазии проводится на основании сообщения больного об отхождении проглоттид при дефекации, что должно быть подтверждено медицинским работником путем макроскопического исследования зрелых члеников паразита.

Эпидемиологические особенности тениоза и тениаринхоза очень сходны. Однако проглоттиды вооруженного цепня выделяются с фекалиями человека гораздо реже. Они могут отсутствовать в испражнениях в течение нескольких дней. Внешняя среда реже загрязняется онкосферами вооруженного цепня, так как членики *T. solium* не обладают способностью выползать из анального отверстия и подниматься на растения. Интенсивность поражения свиней обусловлена тем, что им

присуща копрофагия. Распространение тениаринхоза превосходит в несколько раз частоту встречаемости тениоза. Исходя из вышеизложенного можно заключить, что человек не является промежуточным хозяином бычьего цепня. Однако он бесспорный окончательный и промежуточный хозяин свиного цепня.

Табл. 3.3

**Влияние высоких и низких температур и сезонов года на
выживаемость яиц тениид.**

| Фактор | | Время действия фактора (дни) | К-во яиц (шт.) | % зрелых | % незрелых | % неоплод. | % погибших |
|-----------------------|-------------------|------------------------------|-------------------|----------|------------|------------|------------|
| Taeniarchus saginatus | + 5 ⁰ | 60 | 1000 | 72,6±2,3 | 3,2±1,1 | 8,8±1,2 | 15,4±1,8 |
| | + 20 ⁰ | 30 | 1000 | 4,3±1,1 | 6,0±1,2 | 3,0±1,2 | 86,7±1,3 |
| | + 30 ⁰ | 3 | 1000 | 4,7±1,2 | 5,0±0,8 | 3,7±0,7 | 86,6±1,1 |
| | - 5 ⁰ | 60 | 1000 | 70,5±1,6 | 5,9±1,2 | 5,3±1,5 | 18,3±2,1 |
| | - 20 ⁰ | 30 | 1000 | 77,7±2,5 | 5,2±0,8 | 6,7±0,7 | 10,4±2,5 |
| | - 30 ⁰ | 3 | 1000 | 47,8±1,6 | 8,3±1,3 | 8,2±1,4 | 35,7±2,3 |
| | Осень- зима | 180 | 90000 в прогл. | 53,8±3,2 | 34,9±3,7 | 7,7±2,4 | 3,6±1,6 |
| | Весна- лето | 180 | 90000 в прогл. | 38,1±2,6 | 38,4±2,5 | 14,8±2,6 | 8,7±1,9 |
| Taenia solium | + 5 ⁰ | 60 | 1000 | 80,1±1,7 | 3,7±1,2 | 8,1±1,1 | 8,1±0,7 |
| | + 20 ⁰ | 30 | 1000 | 8,9±1,8 | 11,5±1,8 | 8,9±2,1 | 70,7±3,3 |
| | + 30 ⁰ | 3 | 1000 | 9,2±1,3 | 11,5±0,7 | 8,7±1,3 | 70,6±1,2 |
| | - 5 ⁰ | 60 | 1000 | 74,6±1,9 | 8,8±1,3 | 7,6±1,8 | 9,0±1,8 |
| | - 20 ⁰ | 30 | 1000 | 77,5±1,6 | 4,1±1,2 | 8,5±1,4 | 9,9±1,0 |
| | - 30 ⁰ | 3 | 1000 | 50,3±2,7 | 9,5±2,0 | 8,9±0,7 | 31,3±2,9 |
| | Осень- зима | 180 | 40000 в прогл. | 60,5±2,3 | 28,5±1,8 | 6,0±1,1 | 5,0±0,8 |
| | Весна- лето | 180 | 40000 в прогл. | 43,2±1,3 | 34,0±1,4 | 10,5±1,0 | 12,3±1,4 |

Яйца тениид обладают устойчивостью к внешним неблагоприятным факторам. При $+5^{\circ}\text{C}$ выживает $72,6 \pm 2,3\%$ зрелых яиц бычьего солитера и $80,1 \pm 1,7\%$ – свиного в течение 60 дней (табл. 3.3). При повышении температуры до $+20 - +30^{\circ}\text{C}$ яйца сохраняют инвазионность у *T. saginatus* в 4,3%, у *T. solium* – в 9,2 %. При температуре $-5 - -20^{\circ}\text{C}$ до 77 % яиц тениид оказываются зрелыми при воздействии фактора в течение двух месяцев. Даже при резком понижении температуры в течение 3 дней до -30°C более 47 % яиц сохраняют жизнеспособность. Минусовые температуры не ускоряют процесса старения яиц, но развитие недоразвившихся яиц задерживается. Яйца тениид переносят холодную зиму лучше, чем жаркое лето. Спустя 180 дней осенне-зимнего периода до 53–60 % яиц сохраняют инвазионность, тогда как выживание в весенне-летний период сохраняется 38–43 % зрелых яиц. Они выживают лучше, когда находятся вне проглоттид. Эпидемиологическое значение имеет высокая устойчивость во внешней среде онкосфер вооруженного и невооруженного цепней. Низкая относительная влажность является доминирующим фактором, влияющим на выживаемость яиц тениид в естественных условиях, а повышенная, наоборот, способствует выживанию яиц в течение одного года.

Финны бычьего и свиного цепней при хранении мяса при температуре $+18^{\circ}\text{C}$ сохраняют жизнеспособность в 2,6–3,8 % случаев. Цистицерки при хранении мяса при температуре -10°C через две недели после смерти хозяина остаются жизнеспособными в 4,3–4,7 % случаев (табл. 3.4).

Таблица 3.4

Влияние низких и высоких температур на выживаемость цистицерков тениид.

| t° | Виды цистицерков | Время воздействия фактора | % выживших цистицерков |
|---------------|-------------------------------|---------------------------|------------------------|
| -10° | <i>Cysticercus bovis</i> | 15 суток | $4,7 \pm 2,9$ |
| | <i>Cysticercus cellulosae</i> | 15 суток | $4,3 \pm 3,0$ |
| $+18^{\circ}$ | <i>Cysticercus bovis</i> | 15 суток | $2,6 \pm 1,5$ |
| | <i>Cysticercus cellulosae</i> | 15 суток | $3,8 \pm 2,6$ |
| $+80^{\circ}$ | <i>Cysticercus bovis</i> | 30 минут | 0 ± 0 |
| | <i>Cysticercus cellulosae</i> | 30 минут | 0 ± 0 |

Учитывая вышеизложенное можно сделать вывод, что экологические факторы важны при передаче яиц тениид от человека к животным. Цистицерки более уязвимы, чем яйца и онкосферы тениид на воздействие факторов внешней среды. Недолговечность жизни цистицерков после смерти хозяина можно считать одним из самых уязвимых звеньев в жизненном цикле паразитов.

3.3. Патогенез

В главе 1 были подробно изложены механизмы патогенеза гельминтозов, в том числе и тениидозов. В тоже время известно, что свиные цепни продуцируют вещества, которые вызывают генетическую нестабильность в клетках хозяина и могут приводить к малигнизации последних [101]. Инвазия цистицерками *T. solium* приводит к повышению уровней хромосомных aberrаций, гиперплоидных клеток [102, 103], сестринских хроматидных обменов [101] в лимфоцитах зараженных свиней. Этот феномен достигает наибольшей выраженности на 6–8-ю недели инвазии. В лимфоцитах крови свиней, зараженных финнами *T. solium*, отмечается повышение уровней микроядер и их предшественников [104].

Сенсибилизация белковыми соматическими продуктами из тканей гельминтов (*H. papa*) сопровождается кластогенным и анеугенным воздействиями, индуцируя повреждения в соматических и генеративных клетках хозяина. Рост повреждений в геноме максимально выражен в течение 1-й недели от начала сенсибилизации. Тяжесть повреждений в наследственном аппарате соматических клеток сенсибилизированных животных возрастает при увеличении дозы паразитарного продукта [105].

Возможные генотоксические и цитотоксические эффекты в соматических и генеративных клетках млекопитающих при сенсибилизации белковыми соматическими продуктами из тканей бычьего и свиного цепней не изучались.

Нами было изучено состояние уровней возможных первичных повреждений ДНК соматических и генеративных

клеток хозяина при инвазиях свиным и бычьим цепнями у золотистых хомячков на имагинальной стадии развития, а также при сенсибилизации организма хозяина белковыми соматическими продуктами из тканей тениид в зависимости от дозы введенного антигена.

3.3.1 Повреждение ДНК клеток хозяина при тенидозах.

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников при тениозной и тениоринхозной инвазиях у золотистых хомячков определяли на 45-й день от заражения их цистицерками (табл. 3.5). При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга интактного контроля "момент хвоста" составил $0,07 \pm 0,02$, а процент апоптотических клеток – $2,40 \pm 0,55$. В клетках семенников контрольных животных "момент хвоста" равнялся $0,15 \pm 0,08$, а процент апоптотических клеток – $3,40 \pm 1,14$.

Таблица 3.5

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников золотистых хомячков при тенидозах.

| Тип клеток | Исследуемый показатель Группа животных | % ДНК в "хвостах комет" | Длина "хвостов комет" (в пикселях) | "Момент хвоста" | % апоптотических клеток |
|--------------|---|-------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| Костный мозг | Негативный контроль | $1,86 \pm 0,44$ | $4,00 \pm 1,00$ | $0,07 \pm 0,02$ | $2,40 \pm 0,55$ |
| | Инвазия <i>T. solium</i> | $6,36 \pm 2,14^*$ | $16,00 \pm 6,20^*$ | $1,10 \pm 0,71^*$ | $2,60 \pm 0,89$ |
| | Инвазия <i>T. saginatus</i> | $8,03 \pm 1,79^*$ | $18,20 \pm 6,98^*$ | $1,55 \pm 0,90^*$ | $2,80 \pm 0,84$ |
| Семенники | Негативный контроль | $1,84 \pm 0,65$ | $8,20 \pm 2,17$ | $0,15 \pm 0,08$ | $3,40 \pm 1,14$ |
| | Инвазия <i>T. solium</i> | $1,82 \pm 0,38$ | $9,80 \pm 1,30$ | $0,18 \pm 0,06$ | $3,80 \pm 0,84$ |
| | Инвазия <i>T. saginatus</i> | $2,06 \pm 0,73$ | $9,40 \pm 6,96^*$ | $0,19 \pm 0,06$ | $3,60 \pm 0,55$ |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля при $P < 0,01-0,05$.

У зараженных свинными цепнями золотистых хомяков на 45-й день наблюдения “момент хвоста” в клетках костного мозга был выше в 15,7 раза. “Момент хвоста” клеток семенников, проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей животных негативного контроля. Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило $11,80 \pm 3,03$ экземпляров при дозе заражения 20 цистицерков на животное.

У зараженных бычьими цепнями золотистых хомяков на 45-й день наблюдения “момент хвоста” в клетках костного мозга был выше в 22,1 раза. “Момент хвоста” клеток семенников и проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей животных негативного контроля. Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило $10,2 \pm 1,79$ экземпляров.

При сенсibilизации животных белкового соматического продукта из тканей *T. saginatus* в дозе 200 мкг/г массы тела все исследуемые показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга не превышали контрольные показатели (табл. 3.6). Увеличение дозы сенсibilизации белкового соматического продукта из тканей *T. saginatus* до 400 мкг/г массы тела сопровождалось достоверным повышением “момента хвоста” и уровня апоптотических клеток в 4,25 и 15 раз соответственно по сравнению с контрольными показателями. При увеличении дозы белкового соматического продукта из тканей *T. saginatus* до 800 мкг/г “момент хвоста” клеток костного мозга сенсibilизированных животных был выше в 10,1 раз показателя негативного контроля и в 2,4 раза превышал этот показатель при дозе в 400 мкг/г. Процент апоптотических клеток в 31 раз превышал уровень негативного контроля и в 2,1 раза был больше, чем при дозе в 400 мкг/г.

При проведении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в семенниках у сенсibilизированных белковым соматическим продуктом из тканей *T. solium* в дозе 200 мкг/г массы тела животных “момент хвоста” и процент апоптотических клеток достоверно не превышал контрольный

Таблица 3.6

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга мышей-самцов линии СВА при трехкратной подкожной сенсibilизации белковым соматическим продуктом (БСП) из тканей тениид.

| Группа животных | | Исследуемый показатель | % ДНК в "хвостах комет" | Длина "хвостов комет" (в пикселях) | "Момент хвоста" | % апоптотических клеток |
|---------------------|----------------|------------------------|-------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------|
| Негативный контроль | | | 0,85±0,23 | 5,16±0,67 | 0,08±0,03 | 0,20±0,45 |
| БСП T. solium | Доза 200 мкг/г | | 1,10±0,40 | 5,32±0,87 | 0,09±0,03 | 0,40±0,55 |
| | Доза 400 мкг/г | | 1,88±0,90* | 7,16±2,21 | 0,20±0,07* | 2,40±0,55* |
| | Доза 800 мкг/г | | 2,52±1,19* | 7,81±0,70* | 0,29±0,08* | 2,20±0,84* |
| БСП T. saginatus | Доза 200 мкг/г | | 0,97±0,46 | 6,40±1,67 | 0,10±0,04 | 0,60±0,89 |
| | Доза 400 мкг/г | | 3,43±0,63* | 9,60±3,71* | 0,34±0,19* | 3,00±0,71* |
| | Доза 800 мкг/г | | 5,97±2,08*# | 13,20±1,30* | 0,81±0,37*# | 6,20±0,84*# |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля, #- от данных дозы 400 мкг/г при $P < 0,01-0,05$.

уровень (табл. 3.7). При повышении дозы белкового соматического продукта из тканей T. solium до 400 мкг/г в семенниках наблюдалось повышение "момента хвоста" и процента апоптотических клеток в 4,46 и 2,5 раз соответственно по сравнению с контрольными показателями. При увеличении дозы белкового соматического продукта из тканей T. solium до 800 мкг/г "момент хвоста" клеток семенников сенсibilизированных животных был выше в 3,6 раза показателя негативного контроля. Процент апоптотических клеток в 1,8 раз превышал уровень негативного контроля.

При сенсibilизации животных белковым соматическим продуктом из тканей T. saginatus в дозе 200 мкг/г массы тела все изучаемые показатели щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в семенниках сенсibilизированных мышей не превышали контрольные уровни. Увеличение дозы сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей T. saginatus до 400 мкг/г массы тела характеризовалось достоверным повышением

“момента хвоста” и уровня апоптотических клеток в 3,2 и 1,5 раз соответственно по сравнению с контрольными показателями. При увеличении дозы белкового соматического продукта из тканей *T. saginatus* до 800 мкг/г “момент хвоста” клеток семенников у сенсibilизированных животных был выше в 6,15 раз контрольного уровня и в 1,9 раза превышал этот показатель при дозе в 400 мкг/г. Процент апоптотических клеток в 2,7 раза превышал уровень негативного контроля и в 1,8 раза был больше, чем при дозе в 400 мкг/г.

Таблица 3.7

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток семенников мышей самцов линии СВА при трехкратной подкожной сенсibilизации белковым соматическим продуктом (БСП) из тканей тениид.

| Исследуемый показатель | | % ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | % апоптотических клеток |
|----------------------------|----------------|-------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Группа животных | | | | | |
| Негативный контроль | | 2,99±1,35 | 7,07±1,74 | 0,26±0,10 | 2,40±0,55 |
| БСП <i>T. solium</i> | Доза 200 мкг/г | 3,59±1,56 | 9,20±3,03 | 0,37±0,27 | 2,00±1,22 |
| | Доза 400 мкг/г | 5,81±1,08* | 14,71±1,90* | 1,16±0,40* | 6,00±1,58* |
| | Доза 800 мкг/г | 6,20±1,50* | 15,00±3,39* | 0,93±0,30* | 4,40±1,14* |
| БСП <i>T. saginatus</i> | Доза 200 мкг/г | 1,94±0,92 | 7,84±2,98 | 0,20±0,09 | 2,40±0,55 |
| | Доза 400 мкг/г | 5,85±0,76* | 14,40±2,79* | 0,83±0,11* | 3,60±0,55* |
| | Доза 800 мкг/г | 9,16±2,97* [#] | 17,60±3,44* | 1,60±0,61* [#] | 6,40±0,55* [#] |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля, [#] - от данных дозы 400 мкг/г при $P < 0,01-0,05$.

Таким образом, изучено состояние генома хозяина при тениозе и тениоринхозе у золотистых хомяков на имагинальной стадии развития цестод. При проведении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток установлено, что метаболиты свиного и бычьего цепней обладают генотоксическим воздействием на соматические клетки костного мозга инвазированного хозяина, вызывая увеличение количества

одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК *in vivo*. Однако, метаболиты цестод не вызывали достоверного роста первичных повреждений ДНК клеток семенников, а также не вызывали роста числа апоптотических клеток в костном мозге и семенниках. Полученные нами данные совпадают с результатами L.A. Herrera et al. [102], которые применили для оценки хромосомных aberrаций гибридизацию *in situ* и цитокенезис-блокирующий микроядерный тест и показали, что в лимфоцитах периферической крови больных нейроцистицеркозом повышаются уровни микроядер, хромосомных aberrаций (1, 2, 4 пары хромосом) и транслокаций (7, 11, 14 пары хромосом). По мнению авторов эти изменения могут стимулировать у больных гематологическую раковую трансформацию. Мы считаем эту точку зрения наиболее приемлемой.

Исходя из вышеизложенного следует, что трехкратная подкожная сенсibilизация белковым соматическим продуктом из тканей *T. solium* и *T. saginatus* в дозе 400 и 800 мкг/г сопровождается генотоксическим эффектом в соматических клетках костного мозга и генеративных клетках семенников мышей, который характеризуется ростом одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток. Рост повреждений ядерной молекулы ДНК клеток зависит от дозы белкового соматического продукта из тканей *T. saginatus* и достоверно возрастает при ее увеличении. Дозозависимый эффект четко прослеживается на изменениях "момента хвоста". Последний увеличивался в 2,4 раза в клетках костного и в 1,9 раза в клетках семенников при увеличении дозы белкового соматического продукта из тканей *T. saginatus* с 400 до 800 мкг/г массы тела животного.

Белковый соматический продукт из тканей *T. solium* и *T. saginatus* при трехкратной подкожной сенсibilизации в дозе 400 и 800 мкг/г массы тела животного оказывает также цитотоксическое воздействие в виде роста апоптотических клеток костного мозга и семенников. Кроме того, белковый соматический продукт из тканей *T. saginatus* обладает

дозозависимым цитотоксическим воздействием. При увеличении его дозы с 400 до 800 мкг/г массы тела животного число апоптотических клеток возрастало в 2,1 раза в костном мозге и в 1,8 раза в семенниках по сравнению с данными дозы 200 мкг/г.

3.4 Клиника.

Кишечные тениидозы могут протекать различно – от отсутствия симптомов до выраженной тяжелой клинической картины, в редких случаях – даже со смертельным исходом. Симптоматика как при тениаринхозе, так и при тениозе весьма сходна, поскольку свиной и бычий солитеры имеют похожую биологию развития.

При внимательном изучении «бессимптомных» случаев удается доказать наличие тех или иных отклонений от нормы у инвазированных бычьим и свиным цепнями (падение веса, задержка роста у детей, нерезко выраженные изменения в крови и т. п.). Часто данные гельминтозы могут протекать при явлениях неопределенных жалоб желудочно-кишечного и нервного характера, напоминая жалобы при других кишечных гельминтозах. При стертых картинах заболевания кишечными тениидозами очень часто наблюдаются понижение или отсутствие аппетита, тошнота, реже рвота, боли в подложечной области, нередко неоформленный, а иногда учащенный стул, или наоборот, запоры, слабость, головокружение, головные боли, нарушение сна, падение трудоспособности, апатия, раздражительность и т. п. Описываются случаи, когда жалобы при тениаринхозе носят типичный характер для язвы двенадцатиперстной кишки, имитируют желчнокаменную болезнь. Бессимптомные формы тениоза встречаются в 2–3 раза реже чем, при инвазии бычьим цепнем, что связывают с большей частотой множественных инвазий при первом гельминтозе.

Со стороны нервной системы при тениаринхозе и тениозе чаще всего наблюдаются головные боли, раздражительность или апатия, рассеянность, падение трудоспособности, плохой сон. Более тяжелые нервные явления выражаются сильными головокружениями, иногда типа болезни Меньера, изредка

припадками типа эпилептических. У детей могут наблюдаться астеноневротические проявления: повышенная раздражительность, головная боль, обмороки, нарушение сна.

Нередко больные тениидозами дают симптомокомплекс хронического, подострого или острого аппендицита. Картина острого аппендицита может быть настолько выражена, что червеобразный отросток удаляют. Однако приступы «аппендицита» прекращаются лишь после дегельминтизации. Чаще всего клинические проявления тениаринхоза наблюдаются после полного развития паразита и по времени совпадают с началом выделения им члеников. Наиболее часто отмечаются диспепсические расстройства.

Главная особенность, резко отличающая тениоз от других кишечных цестодозов заключается в том, что он всегда таит угрозу осложниться цистицеркозом, возможность проявления которого связана с особенностью развития возбудителя — свиного цепня в организме человека. Онкосфера может попадать в рот с пищевыми продуктами, загрязненными яйцами свиного цепня, или же при нечистоплотности инвазированного он сам и окружающие могут заразиться через его загрязненные руки. Онкосфера может попасть в желудок индивидуума без предварительного выхода во внешнюю среду при рвоте и тошноте вследствие антиперистальтических движений кишечника, в результате чего его содержимое может забрасываться в желудок.

Активное выползание зрелых проглоттид невооруженного цепня из заднепроходного отверстия является ярко выраженным симптомом тениаринхоза. Последние могут короткое время ползать по окружающим задний проход частям тела, вызывая у инвазированного весьма неприятные ощущения. Именно этот симптом, даже при наличии ряда других клинических явлений, приводит больного к врачу.

В обычных случаях тениидозы дают менее выраженные явления со стороны крови, чем со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Изменения крови встречаются очень часто, а иногда описываются вполне выраженные и еще реже —

тяжелые анемии, даже перниционного типа на почве как тениаринхоза, так и тениоза. Эозинофилия при тениидозах встречается не во всех случаях и обычно выражена несильно. Повидимому, эозинофилия свойственна тениаринхозу лишь на ранних стадиях заболевания.

3.5. Диагностика.

Диагностика тениидозов возможна только при наличии проглоттид в экскрементах. Дифференциальная диагностика свиным и бычьим солитерами на основании обычных овокопрологических методов исследования практически невозможна ввиду отсутствия морфологического различия между обнаруживаемыми при анализах онкосферами тениид. Яйца у лиц, инвазированных тениидами, могут в экскрементах отсутствовать, так как у них матка замкнутая и рассеивание яиц не происходит.

При тениаринхозе наилучшими методами являются анализы материала, полученного при соскобах с ректальных или с перианальных складок. Это объясняется тем, что проглоттиды, выползая из прямой кишки, рассеивают онкосферы по ее стенкам и в области анального отверстия. Онкосферы же в экскрементах часто отсутствуют.

Из копроовоскопических методов наиболее эффективными считаются методы толстого мазка по Като и Гейну. При проведении метода толстого мазка по Като фекалии наносят на предметное стекло, покрывают полоской специально обработанного целлофана, придавливают резиновой пробкой так, чтобы экскременты не выступали из-под края целлофана. Препарат подсушивают и просматривают под микроскопом. По методу Гейна готовят ровный слой фекалий на предметном стекле, последний подсушивается при комнатной температуре, а затем просветляется 50% раствором глицерина и рассматривается без покровного стекла. Метод Като обладает примерно такой же диагностической эффективностью, как и метод Гейна.

Дифференциация яиц *T. saginatus* и *T. solium* достигается их обработкой по Циль-Нильсену. Эмбриофоры яиц *T. saginatus* при

этом окрашиваются, а *T.solium* нет, что объясняется различной резистентностью эмбриофоров в отношении спиртов и кислот [97].

Метод опроса (анамнеза) был предложен В.П. Подъяпольской в 1942 г. [106], ценность которого зависит от степени сотрудничества и взаимопонимания между врачом и пациентом. Инвазированный знает о наличии у него паразита и при тщательном опросе с демонстрацией наглядного материала может дать точный, определенный ответ. При подозрении на тениоз следует промывать все выделяемые пациентом экскременты в течение нескольких дней подряд. Опрос пациентов на отхождение члеников может успешно применяться в диагностике тениаринхоза при массовых обследованиях.

Определение жизнеспособности яиц целесообразно проводить методом люминесцентной микроскопии (10–20 минутное окрашивание акридиновым оранжевым в разведении 1/100 000) по методике, предложенной в 1972 г. И.В. Сафроновым и А.А. Семеновой [107].

Обычные методы копрологических исследований, применяющиеся для диагностики большинства гельминтозов, при тениаринхозе малоэффективны, так как матка у тениид не имеет выводного отверстия и некоторая часть яиц попадает в кал лишь при ее разрыве во время отделения члеников.

Дифференциальная диагностика между тениаринхозом и тениозом на основании обычных копрологических методов исследования практически невозможна в виду отсутствия морфологического различия между обнаруживаемыми онкосферами тениид.

Гельминтоскопия направлена на обнаружение в фекалиях отдельных проглоттид или фрагментов стробилы цепней, и является простым и надежным способом в диагностике тениидозов. Пациент сам обращается к врачу с жалобами на частое самостоятельное отхождение члеников. При тениаринхозе членики обычно выходят днем, совершают активные движения, перемещаются по телу, вызывая ощущение ползания чего-то липкого, поэтому они часто замечаются больными.

Дифференциальная диагностика проводится на основании изучения морфологии проглоттид и сколексов гельминтов. Членики сдавливают между предметными стеклами, и временные препараты просматривают на свет. В гермафродитной проглоттиде бычьего солитера посередине хорошо заметен продольный ствол матки, от которого влево и вправо отходят два яичника, а у свиного цепня имеется дополнительная небольшая третья доля яичника. В зрелой проглоттиде цепня невооруженного от центрального ствола матки отходит 17–32 боковых ответвлений, а у цепня вооруженного их 7–12. Если матка плохо видна, то перед просмотром членики выдерживают некоторое время в 50% растворе глицерина. Головка цепня, помещенная между двумя предметными стеклами, рассматривается под малым увеличением микроскопа. У бычьего цепня на сколексе имеются 4 присоски, а у свиного – присоски и венчик крючьев. Бычьего цепня можно обнаружить при рентгенографии кишечника больного, заполненного бариевой кашицей для контрастирования. Паразит просматривается в виде бледных длинных полос.

Очень затруднительная диагностика тениоза. Как правило, активного выползания проглоттид свиного цепня не наблюдается. Проглоттиды *T. solium* выделяются пассивно с фекалиями. В паразитологической лаборатории они обнаруживаются реже по следующим причинам. Обычно для анализа доставляют небольшую порцию экскрементов. Порция исследуется не полностью вопреки правилам гельминтологической методики, которая требует, чтобы оставшиеся от микроскопического исследования экскременты просматривались макроскопически все полностью.

Диагноз тениоза устанавливается на основании данных эпидемиологического анамнеза, копроовоскопического исследования проб фекалий с целью обнаружения онкосфер тениид. Отличить морфологически онкосферы свиного и бычьего цепней невозможно. Диагноз строится на предположении: если онкосферы обнаружены при исследовании фекалий, то это вероятнее всего тениоз, если же в фекалиях

онкосфер нет, а обнаруживаются они при исследовании перианального соскоба (отпечатка), то это скорее всего тениаринхоз. Для подтверждения диагноза желательно исследовать фрагменты гельминта, лучше концевые зрелые членики и головной конец гельминта (сколекс). Однако такое исследование не всегда возможно. В случае сомнений, целесообразно вести лечение так, как если бы это был пациент с тениозом, соблюдая при этом все меры профилактики развития цистицеркоза.

В эндемичном районе наличие инвазии свиным цепнем можно заподозрить при жалобах больного на умеренно выраженные диспепсические расстройства и общетоксические проявления, особенно если в анамнезе имеются сведения об употреблении в пищу недостаточно термически обработанного свиного мяса и сала. Окончательный диагноз тениоза основывается на обнаружении в фекалиях больных зрелых члеников свиного цепня, которые определяются группами по 5-6 экземпляров, реже поодиночке. Их следует дифференцировать от члеников бычьего цепня. Яйца в фекалиях обнаруживаются не всегда, но значительно чаще, чем яйца цепня бычьего.

Тениоз дифференцируют с другими гельминтозами, протекающими с поражением желудочно-кишечного тракта, с тениаринхозом.

Что касается иммунологических реакций при тениидозах, то они изучены слабо и пока для диагностики применяются редко. В связи с отсутствием точных методов для диагностики тениоза разработка иммунологических методов верификации тениоза могла бы принести большую пользу. Иммунологические реакции будут полезны, так как тениаринхоз настолько хорошо диагностируется, что его можно будет легко исключать.

Начиная с 2002 г., в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» было начато применение иммуноферментного метода для установления наличия антител к антигенам свиного цепня. В 2002 г. было обследовано 271 пациент, у 36 из которых было выявлено наличие антител к свиному цепню [115]. В 2004 г.

обследовано 700 пациентов, у 8 из которых было подтверждено наличие антител к этому гельминту [116]. В 2005 г. обследовано 380 пациентов, у 13 из которых было обнаружено присутствие антител к *T. solium* [117]. В 2006 г. проведено 508 серологических исследований, 30 случаев из которых оказались серопозитивными [118]. Налицо констатируется несоответствие между числом выявленных больных тениозом и числом лиц, у которых были обнаружены антитела к этому паразиту. Так в 2002 г. диагноз тениоз был поставлен 2 больным, а наличие антител обнаружено у 36 пациентов. В 2004 г. тениоз не был зарегистрирован ни у одного больного, а антитела к паразиту определены у 8 человек. В 2005 г. было выявлено 13 лиц с антителами к свиному цепню при отсутствии обнаружения больных тениозом. Обращает на себя внимание факт, что антитела к гельминту определялись преимущественно у детей дошкольного и школьного возрастов. Однако серопозитивные пациенты в лечебные учреждения г. Минска не обращались, что ставит под сомнение надежность примененного метода и точность установленного диагноза.

3.6. Лечение.

На сегодняшний день наиболее часто используются для лечения тениидозов препарат празиквантел. Однако, во-первых, его эффективность не превышает 90%, во-вторых, препарат обладает мутагенным воздействием и, в-третьих, празиквантел обладает широким спектром побочных эффектов (боли в животе, диарея с примесью крови, головокружение, головные боли, сонливость, повышенная потливость, аллергические реакции). Поэтому была поставлена цель обосновать схему лечения препарата в сочетании с патогенетической и антиоксидантной терапии.

3.6.1 Влияние лечения экспериментальных тенидозов специфической, патогенетической и антиоксидантной терапией на показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников золотистых хомяков.

Результативность комбинированной терапии тениозной и тениаринхозной инвазий у золотистых хомяков определялась путем подсчета количества паразитов в тонком кишечнике на 45-й день от заражения. Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников контрольных и опытных животных представлены в таблицах 3.8 и 3.9. Количество свиных и бычьих цепней в тонком кишечнике инвазированных золотистых хомяков при комбинированной терапии тенидозов представлено в таблице 3.10. При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга интактного контроля “момент хвоста” составил $0,07 \pm 0,02$, а процент апоптотических клеток – $2,40 \pm 0,55$. В клетках семенников контрольных животных “момент хвоста” составил $0,15 \pm 0,08$, а процент апоптотических клеток – $3,40 \pm 1,14$.

У зараженных свинными цепнями золотистых хомяков (доза заражения 20 цистицерков *T. solium* на животное) на 45-й день наблюдения “момент хвоста” в клетках костного мозга был выше в 15,7 раза. “Момент хвоста” клеток семенников, проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей животных негативного контроля (табл. 3.8, 3.9). Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило $11,80 \pm 3,03$ экземпляров (табл. 3.10).

У инвазированных свинными цепнями золотистых хомяков, получавших терапию празиквантелом на имагинальной стадии развития паразитов, “момент хвоста” достоверно был выше в 6,57 раза по отношению к данным интактного контроля. “Момент хвоста” клеток семенников, а также уровни апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей интактного контроля. Число цестод в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $0,4 \pm 0,55$ на животное.

При проведении терапии тениоза у золотистых хомяков празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов с Se “момент хвоста” клеток костного мозга достоверно не отличался от данного показателя у интактных животных и в 11 раз был ниже по сравнению с данными чистой инвазии. “Момент хвоста” клеток семенников и проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от данных интактного контроля. После проведенной терапии на 45-й день эксперимента у золотистых хомяков данной подгруппы паразитов в кишечнике обнаружено не было.

Таблица 3.8

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в костном мозге золотистых хомяков при терапии экспериментальных тенидозов празиквантелом, индометацином и комплексом витаминов с Se.

| Вид паразита | Исследуемый показатель | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|--------------|---|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| T. solium | Негативный контроль | 1,86±0,44 | 4,00±1,00 | 0,07±0,02 | 2,40±0,55 |
| | Чистая инвазия | 6,36±2,14* | 16,00±6,20* | 1,10±0,71* | 2,60±0,89 |
| | Инвазия + празиквантел | 2,92±0,87* ⁶ | 16,80±9,44* | 0,46±0,21* | 1,60±0,89 |
| | Инвазия + празиквантел + индометацин + комплекс Vit | 1,26±0,72 ⁶ | 8,00±2,00* ⁶ | 0,10±0,07 ⁶ | 3,00±1,73 |
| T. saginatus | Негативный контроль | 1,86±0,44 | 4,00±1,00 | 0,07±0,02 | 2,40±0,55 |
| | Чистая инвазия | 8,03±1,79* | 18,20±6,98* | 1,55±0,90* | 2,80±0,84 |
| | Инвазия + празиквантел | 2,68±0,75 ⁶ | 15,40±6,66* | 0,43±0,25* ⁶ | 2,00±0,71 |
| | Инвазия + празиквантел + индометацин + комплекс Vit | 0,94±0,46* ⁶ | 9,00±2,83* ⁶ | 0,09±0,06 ⁶ | 1,80±0,45 |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля, ⁶ - от данных чистой инвазии при P<0,01-0,05.

У зараженных бычьими цепнями золотистых хомяков (доза заражения 20 цистицерков *T. saginatus* на животное) на 45-й день наблюдения “момент хвоста” в клетках костного мозга был выше в 22,1 раза. “Момент хвоста” клеток семенников и проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей животных негативного контроля (табл. 3.8, 3.9). Количество половозрелых (табл. 3.8, 3.9). Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике в среднем составило $10,2 \pm 1,79$ экземпляров (табл. 3.10).

Таблица 3.9

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в семенниках золотистых хомяков при терапии экспериментальных тениидозов празиквантелом, индометацином и комплексом витаминов с Se.

| Вид паразита | Исследуемый показатель | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|--------------|---|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| | | | | | |
| T. solium | Негативный контроль | 1,84±0,65 | 8,20±2,17 | 0,15±0,08 | 3,40±1,14 |
| | Чистая инвазия | 1,82±0,38 | 9,80±1,30 | 0,18±0,06 | 3,80±0,84 |
| | Инвазия + празиквантел | 2,02±1,10 | 10,60±3,44 | 0,21±0,10 | 2,40±1,14 |
| | Инвазия + празиквантел + индометацин + комплекс Vit | 1,86±0,67 | 11,20±1,79* | 0,21±0,08 | 3,60±1,14 |
| T. saginatus | Негативный контроль | 1,84±0,65 | 8,20±2,17 | 0,15±0,08 | 3,40±1,14 |
| | Чистая инвазия | 2,06±0,73 | 9,40±6,96* | 0,19±0,06 | 3,60±0,55 |
| | Инвазия + празиквантел | 1,95±1,21 | 8,40±2,07 | 0,18±0,11 | 3,00±0,71 |
| | Инвазия + празиквантел + индометацин + комплекс Vit | 2,47±1,16 | 9,40±1,95 | 0,23±0,12 | 2,80±1,30 |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля, ⁶⁶ - от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$.

У инвазированных бычьими цепнями золотистых хомяков, получавших терапию празиквантелом на имагинальной стадии развития паразитов, “момент хвоста” достоверно был выше в 6,14 раза по отношению к данным интактного контроля. “Момент хвоста” клеток семенников и процент апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей

интактного контроля. Число цестод в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $0,8 \pm 0,84$ на животное.

При проведении терапии тениаринхоза у золотистых хомяков празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов с Se “момент хвоста” клеток костного мозга достоверно не отличался от данного показателя у интактных животных и в 17,2 раза был ниже по сравнению с

Таблица 3.10

Количество паразитов в тонком кишечнике золотистых хомяков, зараженных тениозом и тениоринхозом на 45-й день после проведенной комбинированной терапии.

| Вид паразита | Группа исследований | Количество паразитов |
|--------------|---|-----------------------|
| T. solium | Инвазия T. solium | 11,80±3,03 |
| | Инвазия T. solium + празиквантел | 0,4±0,55 [®] |
| | Инвазия T. solium + празиквантел + индометацин + комплекс Vit с Se | 0±0 [®] |
| T. saginatus | Инвазия T. saginatus | 10,2±1,79 |
| | Инвазия T. saginatus + празиквантел | 0,8±0,84 [®] |
| | Инвазия T. saginatus + празиквантел + индометацин + комплекс Vit с Se | 0±0 [®] |

Примечание: [®] – достоверное отличие от данных чистой инвазии T. solium, [®] – достоверное отличие от данных чистой инвазии T. saginatus при P<0,01-0,05.

данными чистой инвазии. “Момент хвоста” клеток семенников и число апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличалось от данных интактного контроля. После проведенной терапии на 45-й день эксперимента у золотистых хомяков данной подгруппы паразитов в кишечнике обнаружено не было.

Таким образом, изучено влияние сочетанной специфической (празиквантел), патогенетической (индометацин), антиоксидантной (витамины С, Е и β-каротин с селеном) терапии на состояние генома хозяина и интенсивность инвазии при тениозе и тениаринхозе у золотистых хомяков, зараженных в дозе 20 цистицерков на животное, на имагинальной стадии развития (с 42-х по 44-е сутки инвазий) цестод.

Применение комбинированной терапии экспериментальных тениоза и тениаринхоза показало, что однократное применение празиквантела на имагинальной стадии развития паразитов не может полностью защитить геном соматических клеток хозяина от генотоксического воздействия секреторно-экскреторно-соматических продуктов свиного и бычьего цепней. Это подтверждалось сохранением высоких уровней “момента хвоста” клеток костного мозга, а также сохранением половозрелых паразитов в тонком кишечнике зараженных животных.

Назначение празиквантела с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se на имагинальной стадии развития паразитов оказалось более эффективным способом защиты генома хозяина, чем применение только одного антигельминтика. Назначение празиквантела с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se приводила к более интенсивному снижению “момента хвоста” клеток костного мозга до показателей интактного контроля. Кроме того, у зараженных животных, получавших эту комбинацию препаратов, было отмечено максимальное снижение числа паразитов в кишечнике по сравнению с инвазированными нелеченными животными.

3.6.2 Обоснование схемы лечения тениидозов человека, включающее специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию.

Разработка комбинированного способа терапии тениидозов человека празиквантелом с индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом, содержащем витамины С, Е, β -каротин с селеном проводилась на базе Витебской областной инфекционной больницы в 2005-2007 гг. Под наблюдением находилось 14 больных тениаринхозом (10 женщин и 4 мужчины) и 8 человек больных тениозом (6 женщин и 2 мужчин) в возрасте от 20 до 50 лет.

Для лечения тениидозов были использованы: празиквантел (Бильтрицид фирмы Байер, Германия) в таблетках по 600 мг; индометацин в таблетках по 25 мг фирмы “Balkanpharm”

(Болгария); витаминный антиоксидантный комплекс “Антиоксикапс с селеном” УП “Минскинтеркапс” (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 30 мкг селена; фестал в драже (Aventis Pharma Ltd.); солевое слабительное натрия пикосульфат (Гутталакс фирмы Boehringer Ingelheim Italia S. p. A.).

Больные тениаринхозом и тениозом были разделены на две подгруппы по 7 и 4 человека соответственно. Первые подгруппы получали только празиквантел из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день), вторые – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день) с индометацином (25 мг 3 раза в день), витаминным антиоксидантным комплексом “Антиоксикапс с селеном” (1 капсула в день) и фесталом (2 драже 3 раза в сутки). “Антиоксикапс с селеном” и фестал назначали совместно с индометацином в течение 3 дней.

Для оценки эффективности защиты генома соматических клеток больных от действия секреторно-экскреторно-соматических продуктов тениид применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток в лимфоцитах периферической крови пациентов. Учитывали изменения основного показателя первичных повреждений ДНК – “момента хвоста комет” и уровней апоптотических клеток лимфоцитов больных до лечения и через 3 дня после лечения празиквантелом. В качестве негативного контроля при проведении метода “ДНК-комет” использовались данные лимфоцитов 14 доноров.

Результаты щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов больных тенидозами до и после лечения, а также доноров крови отражены в таблице 3.11.

У больных тениаринхозом до лечения “момент хвоста” лимфоцитов периферической крови в 16,9 раз превышал показатель доноров крови. Процент апоптотических клеток в 8,3 раза был выше контрольного показателя. “Момент хвоста” и процент апоптотических клеток лимфоцитов больных тениозом

до лечения в 13,7 и 9,7 раз соответственно были выше этих показателей у доноров крови.

После лечения больных тениаринхозом только празиквантелом у одного из семи пациентов на 30 сутки сохранялись жалобы на слабость, похудание, диспепсические расстройства, отхождение члеников паразита, зуд в области анального отверстия, а также в фекалиях обнаруживались яйца тениид. “Момент хвоста” лимфоцитов периферической крови больных тениаринхозом был ниже в 2,82 раза, чем до лечения, однако в 6 раз превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток не отличался от этого показателя до лечения, а также был выше в 10,3 раза уровня контрольной группы.

Таблица 3.11

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов периферической крови больных тенидозами при комбинированном лечении празиквантелом, индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом с Se.

| Группа исследований \ Исследуемый показатель | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|--|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Негативный контроль – доноры крови (n=14) | 1,59±0,55 | 3,73±1,48 | 0,11±0,04 | 0,36±0,50 |
| Тениаринхоз до лечения (n=14) | 7,35±3,56* | 26,71±9,02* | 1,86±0,91* | 3,00±1,04* |
| Тениаринхоз терапия празиквантелом (n=7) | 4,94±0,81* | 13,57±4,20* ^① | 0,66±0,22* ^① | 3,71±0,49* |
| Тениаринхоз терапия празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов с Se (n=7) | 1,70±0,52 ^① | 5,29±1,89 ^① | 0,14±0,05 ^① | 0,86±0,69 ^① |
| Тениоз до лечения (n=8) | 7,27±1,46* | 20,88±5,69* | 1,51±0,48 | 3,50±0,53 |
| Тениоз терапия празиквантелом (n=4) | 7,56±0,88* | 17,00±3,37* | 1,30±0,37* | 1,00±0,82 ^① |
| Тениоз терапия празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов с Se (n=3) | 2,64±1,27* ^① | 6,25±0,96* ^① | 0,16±0,07 ^① | 0,50±0,58 ^① |

Примечание: * - достоверное отличие от данных доноров крови, ^① - от данных до лечения при P<0,01-0,05.

Больные тениаринхозом, пролеченные празиквантелом в сочетании с индометацином, комплексом витаминов-антиоксидантов с Se и фесталом, на 30 сутки жалоб не предъявляли, их самочувствие было хорошее, яйца в фекалиях не обнаруживались. Комбинированная терапия тениаринхоза характеризовалась снижением “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 13,3 раза по сравнению с данными до лечения и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не отличался от контрольного показателя и в 3,5 раза был ниже данных, полученных до лечения.

При лечении тениоза только празиквантелом положительный результат отмечался в трех из четырех случаев. У одного больного на 30 день сохранялись жалобы на слабость, урчание в животе, понос, в фекалиях обнаруживались яйца тениид. У больных пролеченных только празиквантелом “момент хвоста” лимфоцитов периферической крови не отличался от данных, полученных до лечения, и в 11,9 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток был ниже в 3,5 раза, чем до лечения, и не отличался от данных контрольной группы.

У больных тениозом, получавших празиквантел, индометацин, комплекс витаминов-антиоксидантов с Se и фесталом на 30 день жалоб не было, в фекалиях яиц тениид не обнаруживалось. Отмечалось снижение “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 9,4 раза по сравнению с данными до лечения, и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не отличался от показателей донора.

Выше приведенные данные послужили основанием для разработки схемы терапии тениидозов, включающей специфическую (празиквантел), антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β -каротином с селеном и для предупреждения развития аллергических осложнений назначать противовоспалительные нестероидные средства (индометацин).

Лечение тениаринхоза и тениоза у человека целесообразно проводить по следующей схеме (табл. 3.12). Предлагаемый способ лечения [109] позволяет повысить клиническую эффективность терапии больных тенидозами до 100 %, избежать побочных осложнений и предупредить повреждения генома больного.

Таблица 3.12

Схема лечения больных тенидозами специфической, патогенетической и антиоксидантной терапией.

| Тенидозы | Препарат | Доза препарата | Время приема | Длительность курса |
|-------------|---|--|---|--------------------|
| Тениаринхоз | Празиквантел в табл. по 600 мг | 25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток | Внутрь после еды | Одни сутки |
| | Индометацин в табл. по 25 мг | 25 мг 3 раза в день | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Витаминный комплекс. | Vit. C - 100 мг, Vit. E - 25 мг, β-каротин - 3 мг, Se - 10 мкг | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Пищеварительный ферментный препарат (липаза, амилаза, протеаза) | По 2 драже. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| Тениоз | Празиквантел в табл. по 600 мг | 25 мг/кг в три приема через 6 часов в течение суток | Внутрь после еды | Одни сутки |
| | Индометацин в табл. по 25 мг | 25 мг 3 раза в день | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Витаминный комплекс. | Vit. C - 100 мг, Vit. E - 25 мг, β-каротин - 3 мг, Se - 10 мкг | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Пищеварительный ферментный препарат (липаза, амилаза, протеаза) | По 2 драже. 3 раза в сутки | Внутрь после еды | 3 дня |
| | Солевое слабительное | Согласно инструкции на препарат | Вечером после приема последней дозы празиквантела | Одни сутки |

Таким образом, лечение больных тениаринхозом и тениозом празиквантелом, индометацином, витаминным антиоксидантным комплексом с Se и фесталом является оптимальным, так как приводит к полной дегельминтизации, элиминирует клинические проявления инвазий и защищает геном больного от генотоксического и цитотоксического воздействий секреторно-эксекреторно-соматических продуктов тениид.

3.7. Профилактика.

Профилактика цестодозов человека определяется особенностями биологии их возбудителей. Цестоды в этом отношении представляют не однородную группу паразитов. Бычий и свиной солитеры, широкий лентец, эхинококк относятся к биогельминтам, а карликовый цепень – к геогельминтам. Эти особенности должны учитываться при организации профилактических мер по предупреждению заражения человека цестодами.

Профилактика тениаринхоза, тениоза и цистицеркоза человека представляет собой единый сложный комплекс медицинских и ветеринарных мероприятий по борьбе с тениидами людей и финнозом животных. Она требует решения двух аспектов проблемы: во-первых, широкую пропаганду знаний о заболеваниях среди населения и, во-вторых, разработку и систематическое осуществление мер по обеззараживанию мяса и мясных изделий с целью умерщвления финн свиного и бычьего солитеров. Первый аспект включает преподавание основ паразитологии в школах, санитарно-просветительную работу среди животноводов, работников общественного питания и всего населения, второй реализуется через обязательное исполнение инструкций и рекомендаций директивных органов ветеринарно-санитарного контроля. Он предусматривает решение следующих аспектов проблемы.

Во-первых, комплекс медицинских мероприятий по борьбе с тениидами и цистицеркозом людей и финнозом животных должен быть направлен на охрану внешней среды от

загрязнения ее проглотидами бычьего и свиного цепней. Число яиц в проглотиде бычьего солитера колеблется от 80 до 100 тысяч, а средняя ежедневная их откладка одной особью достигает 720 тысяч штук [97]. Бычий цепень может жить в организме больного в течение десятков лет. Весь этот срок инвазированный систематически будет выделять членики с огромным количеством яиц. У крупного рогатого скота финны гибнут при интенсивной инвазии через 9 месяцев, а при слабой – могут жить до 3–5 лет. Из этих фактов становится понятным, какова роль бычьего и свиного солитеров в возникновении финноза животных и заболеваемости среди людей. Выявленную инвазию следует немедленно ликвидировать, лечебные мероприятия должны проводиться по принципу дегельминтизации, т.е. должны быть профилактически-терапевтическими, а не чисто терапевтическими. Яйца тениид после дегельминтизации в фекалиях больного погибают в 60–90% случаев в зависимости от использованного антигельминтика и способа лечения. Поэтому следует обращать внимание на их обработку овоцидными препаратами.

Во-вторых, человек является единственным дефинитивным хозяином для свиного и бычьего цепней. Люди могут заразиться цепнем только съев мясо, инвазированное финнами. Поэтому комплекс медицинских мероприятий борьбы с тенидозами следует рассматривать как основной. Последний включает: обследование населения с целью активного выявления инвазированных; учет, дегельминтизацию, диспансерное наблюдение за лицами, получившими лечение, вплоть до полного их освобождения от инвазии. Санитарно-профилактические учреждения осуществляют контроль за состоянием населенных пунктов, животноводческих хозяйств разного типа, работой предприятий общественного питания. Широкая санитарно-просветительная пропаганда среди населения должна быть направлена на профилактику тениаринхоза, тениоза и цистицеркоза.

В-третьих, диагностика тениидозов проводится методом опроса в сочетании с методом Като (Гейна) или соскоба с

перианальных складок у работников животноводческих и молочно-товарных ферм, мясокомбинатов, столовых и пищеблоков. Обязательно обследуются пастухи, доярки, телятницы и члены их семей, имеющих доступ к животным, не реже одного раза в год. На территориях, где обнаружен цистицеркоз у животных, для выявления источника инвазии необходимо проводить обследование населения. Животноводы при этом обследуются ежеквартально. По клиническим показаниям любым методом обследуют больных стационаров и поликлиник, а также лиц, проходящих диспансеризацию.

В-четвертых, территориальные санитарно-эпидемиологические станции в обязательном порядке должны информировать районную государственную ветеринарную службу о случаях тениаринхоза и тениоза, а при выявлении цистицеркоза у животных районная государственная ветслужба обязана информировать санэпидстанции. Поскольку при тениаринхозе и тениозе ни один из существующих методов лечения не обеспечивает 100% эффективность, а регенерация оставшихся стробил может завершиться через 1–4 месяца, то в течении этого срока пациенты после лечения должны находиться на диспансерном учете, который осуществляют врачи кабинетов инфекционных заболеваний или дневных гельминтологических стационаров. Ежемесячно пациентов вызывают на контрольные обследования. Если в районе нет гельминтологической лаборатории, можно ограничиться методом опроса. Через 4 месяца при наличии отрицательных анализов пациента снимают с учета.

В-пятых, коммунальное благоустройство поселков, животноводческих хозяйств, включает защиту окружающей среды от загрязнения яйцами гельминтов. Оно предусматривает строительство и ремонт туалетов, строительство очистных сооружений, упорядочение содержания животных в индивидуальном секторе. Контроль за указанными мероприятиями осуществляют медицинские и ветеринарные специалисты при участии работников коммунальных отделов райисполкомов и санитарного актива.

В-шестых, для предупреждения заражения людей тениидозами необходимо уделять особое внимание разрыву механизма передачи финн человеку — употреблять в пищу мясо животных, прошедших ветеринарно-санитарный контроль в хорошо термически обработанном виде.

В-седьмых, комплекс ветеринарных мероприятий должен включать диагностику цистицеркоза животных, передавать информацию в соответствующие медицинские и ветеринарные учреждения о каждом случае финноза, проводить обезвреживание и утилизацию цистицеркозных туш. Ветеринарные работники должны осуществлять учет неблагополучных по цистицеркозу хозяйств, вести контроль за ветеринарно-санитарным состоянием животноводческих хозяйств и принимать участие в пропаганде гельминтологических знаний. Диагностика цистицеркоза животных осуществляется на мясокомбинатах, убойных пунктах и площадках, рынках. В целях предупреждения распространения инвазий работники этих учреждений обязаны немедленно информировать соответствующие медицинские и вышестоящие ветеринарные учреждения о всех выявленных случаях цистицеркоза.

В-восьмых, критериями ликвидации истинных очагов тениидозов людей следует считать отсутствие свежих случаев тениаринхоза, тениоза и цистицеркоза на протяжении 5 лет при ежегодном обследовании и отсутствие на протяжении 5 лет цистицеркоза у местного крупного рогатого скота и свиней.

ГЛАВА 4. ДИФИЛЛОБОТРИОЗ

Дифиллоботриоз – заболевание, вызываемое широким лентецом для которого характерно нарушение функций верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, а при тяжелом течении – и развитием В₁₂ - дефицитной анемии. Шифр заболевания по МКБ 10 – В70.0.

4.1. Этиология и биология возбудителя.

Возбудитель – широкий лентец (*Diphyllbothrium latum*), наиболее крупный из гельминтов, паразитирующих в организме человека, стробила которого может достигать в длину до 10, а в редких случаях – до 15–20 м. Сколекс продолговатой формы 3–5 мм в длину, сплюснен с боков, снабжен двумя присасывательными щелями (ботриями), которые служат для фиксирования к ворсинке. Шейка узкая до 10 мм в длину.

Стробила насчитывает до 4000 проглоттид. Первые проглоттиды молодые очень короткие. Их ширина превышает длину, но по мере созревания проглоттиды удлиняются и в задней части имеют почти квадратную форму. Гермафродитные членики имеют шарообразные семенники, разбросанные в паренхиме. Семявыносящие каналы собираются в семяпровод, переходящий в семяизвергающий канал, который заканчивается купулятивным органом (циррусом), окруженным мышечной сумкой (бурсой). Женская половая система представлена парным яичником, лежащим по бокам от тельца Мелиса, и парными фолликулярными желточными железами, расположенными в боковых частях членика. Сильно развитая и заполненная яйцами матка образует характерную розетковидную фигуру. Женская и мужская половые системы открываются в половую клоаку, позади которой имеется самостоятельное отверстие матки. Яйца из матки выделяются в просвет кишечника, в течение суток с калом может быть выделено более 2 млн. яиц.

Яйца 68–75 х 45–50 мкм, овальной формы, серовато-желтого цвета, имеют гладкую двухконтурную оболочку. На

одном конце яйца находится крышечка, а на противоположном – небольшой бугорок, сдвинутый с продольной оси. Яйца лентеца широкого обязательно должны попасть в водную среду. При температуре воды 10–20 °С и содержании кислорода 1,5–2,0 мг/л через 2–3 недели в яйце развивается ресничная личинка (корацидий), снабженная тремя парами крючьев. Под влиянием механического воздействия и света крышечка открывается и корацидий покидает яйцевые оболочки. Дальнейшее развитие личинки происходит в первом промежуточном хозяине – веслоногих рачках отряда *Copepoda* родов *Cyclops*, *Diaptomus* и др. В кишечнике рачка корацидий сбрасывает ресничный покров, личинка с помощью крючьев проникает в полость тела циклопа и в течение 2–3 недель развивается в процеркоида (вторичную стадию личинки). В теле одного рачка может находиться до 20 процеркоидов длиной 0,5–0,7 мм [110]. Процеркоид снабжен на заднем шаровидном конце тела тремя парами зародышевых крючьев. Инвазированные рачки могут быть проглочены мальками хищных рыб (щуки, окуня, ерша, налима). Они перевариваются, а процеркоиды пробуравливают кишечную стенку и мигрируют в ткани и органы рыб. В течение 4–5 недель процеркоид превращается в плероцеркоид, достигая размеров 0,6–3 см. У него нечленистое тело, на переднем конце находятся две щелевидные бороздки (ботрии). Заражение человека происходит при употреблении в пищу инвазированной плероцеркоидами сырой или полусырой (вяленой) рыбы, а также свежепосоленной икры. Через 14–30 дней паразит достигает половозрелой стадии развития и начинает выделять яйца. Весь цикл развития гельминта занимает 15–25 недель. В кишечнике человека паразитирует обычно одна иногда несколько особей лентеца широкого. Продолжительность жизни широкого лентеца может достигать 20 и более лет.

4.2. Эпидемиология.

Основным хозяином широкого лентеца является человек. Однако в распространении инвазии, по-видимому, некоторую роль играют собаки, реже свиньи и, возможно, дикие животные.

Удельный вес последних в эпидемиологии дифиллоботриоза, вызываемого *D. latum*, пока еще не изучен. То, что в эпидемиологии очагов дифиллоботриоза основная роль принадлежит человеку, подтверждается тем, что социальные факторы играют значительную роль в образовании и затухании последних. Считается, что дифиллоботриозом поражаются взрослые, особенно рыбаки и работники рыбной промышленности.

Первое исследование по изучению эпидемиологии дифиллоботриоза в Беларуси было проведено в 1966 г. Ф.В. Гинтовт и М.А. Офенгеймом [111], которые исследовали возможность формирования очага инвазии в среднем течении р. Неман. Авторы пришли к выводу, что дифиллоботриоз выявляется среди лиц, пребывающих из эпидемиологически неблагоприятных районов по этой инвазии. Верхний участок р. Неман по мнению авторов является потенциально опасным для возникновения очагов дифиллоботриоза. В 1993 г. ситуацию по дифиллоботриозу в бассейне Немана (река Шара, Слонимский р-н) исследовали Л.В. Скрипова и Т.В. Безнос [112]. Авторы впервые описали поражённость циклопов процеркоидами в 0,15%, а инвазированность дополнительных хозяев плероцеркоидами – 0,3%. В 1995 г. Г.Н. Чистенко предпринял попытку изучить поражённость населения дифиллоботриозом картографическим методом.

При изучении распространенности дифиллоботриоза среди населения Витебской области нами были обследованы работники рыбоперерабатывающих предприятий, пищеблоков, столовых, продовольственных магазинов, молочно-товарных ферм, животноводческих комплексов, мясокомбинатов, дети дошкольных и школьники общеобразовательных учреждений, учащиеся профтехучилищ, студенты. В течение 2006–2008 гг. было обследовано 75840 человек на наличие дифиллоботриоза. Выявлено 27 больных, среди них мужчин 13, женщин – 14. Инвазированные распределились: 10 человек в возрасте 19–30 лет, 6 – в возрасте 40–50 лет и 11 были в возрасте 51–65 лет. По профессии было: рабочих – 5, с высшим образованием – 10

человек, студентов – 4, домохозяйек – 2 человека и пенсионеров – 4 человека. Из этих данных можно сделать вывод об отсутствии связи между полом, возрастом, образованием, профессией и инвазированностью широким лентецом. Пораженность населения дифиллоботриозом колебалась от 0,07 до 0,14 на 100 тыс. населения в 2001–2007 гг., которая совпадает с данными Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [114–120].

Изучение пораженности промежуточных и дополнительных хозяев лентеца широкого проводили в реках Неман (деревни Морино, Кривичи, Николаево Ивьевского района Гродненской области), Западная Двина (города Полоцк, Новополоцк, д. Милюковичи Бешенковичского и д. Язвино Витебского районов), Сож (города Гомель, Ветка), Припять (д. Лужевичи Мозырского района Гомельской области) и Днепр (г. Дубровно Витебской области).

В реке Неман пораженность циклопов составляла от 0,15% до 0,27%. В обследованных населенных пунктах была изучена пораженность промежуточных хозяев в зависимости от места забора материала (на один километр выше населенного пункта, в деревне и на один километр ниже). Пораженность циклопов, собранных на один километр выше населенного пункта, колебалась от 0,14 до 0,15%, при заборе материалов в населенном пункте – от 0,25 до 0,32% и при заборе ниже на один километр расположения населенного пункта – от 0,14% до 0,16% при средней величине пораженности 0,19% (табл. 4.1). При изучении инвазированности дополнительных хозяев оказалось, что щуки были поражены в среднем 4,41%. При заборе материала на 1 км. выше населённого пункта в районе д. Морино пораженность щук составила 4,76% в д. Кривичи – 4,34% и в д. Николаево – 4,16%. Средний показатель инвазированности окуней в районе расположения деревней составил 3,66%. Самый высокий показатель инвазированности окуней оказался в д. Николаево (3,84%) и чуть ниже в деревнях Морино и Кривичи (3,57%). Инвазированность ершей в среднем составила для трёх деревней

3,61%. Её разброс колебался от 3,70% в д.Морино до 3,57% в деревнях Кривичи и Николаево.

Табл. 4.1

Пораженность промежуточных и дополнительных хозяев *D. latum* личиночными стадиями паразита в р. Неман Ивьевского района Гродненской области.

| Топография местности / допл. хозяин | | Населенный пункт | | | |
|-------------------------------------|------------------|------------------|-----------|-----------|-----------|
| | | Морино | Кривичи | Николаево | М ± м |
| Выше по течению | циклопы/процерк. | 695/1 | 677/1 | 709/1 | 2031/3 |
| | % поражен. | 0,15±0,02 | 0,15±0,02 | 0,14±0,01 | 0,15±0,02 |
| В р-не деревни | циклопы/процерк. | 787/2 | 786/2 | 615/2 | 2188/6 |
| | % поражен. | 0,25±0,04 | 0,25±0,04 | 0,32±0,05 | 0,27±0,04 |
| Ниже по течению | циклопы/процерк. | 693/1 | 606/1 | 616/1 | 1615/3 |
| | % поражен. | 0,14±0,01 | 0,16±0,02 | 0,16±0,02 | 0,16±0,02 |
| Щука | щука/плероцерк. | 21/1 | 23/1 | 24/1 | 68/3 |
| | % поражен. | 4,76±0,12 | 4,34±0,08 | 4,16±0,07 | 4,41±0,07 |
| Окунь | окунь/плероцерк. | 28/1 | 28/1 | 26/1 | 82/3 |
| | % поражен. | 3,5±0,06 | 3,57±0,06 | 3,84±0,07 | 3,66±0,07 |
| Ёрш | ёрш/плероцерк. | 27/1 | 28/1 | 28/1 | 83/3 |
| | % поражен. | 3,70±0,07 | 3,57±0,06 | 3,57±0,06 | 3,61±0,07 |

В реке Западная Двина инвазированность промежуточных хозяев (циклопов) в районе городов Полоцк, Новополоцк составила 0,16%, а в деревнях Мильковичи – 0,16% и Язвино – 0,17%. Пораженность дополнительного хозяина (щука) в г. Полоцке достигала 3,70% в г. Новополоцке – 4,0%, в д. Мильковичи – 3,33% и в д. Язвино – 2,85%, а средний показатель составил 3,42%. Инвазированность окуней оказалась самой низкой в деревнях Мильковичи и Язвино (3,12%), в г. Полоцке – 3,45% и в г. Новополоцке – 3,57% при средней пораженности – 3,30%. Пораженность ершей оказалась самой низкой (2,85%) в д. Язвино, чуть выше в г. Полоцке (2,94%) и г. Новополоцке (3,12%). Самый высокий показатель инвазированность ершей (3,33%) отмечен был в д. Мильковичи (табл. 4.2).

Табл. 4.2

Пораженность промежуточных и дополнительных хозяев *D. latum* личиночными стадиями паразита в р. Западная Двина в Витебской области.

| Населенный пункт | | г. Полоцк | г. Новополоцк | д. Мильковичи | д. Язвино | М ± м |
|------------------|-------------------------|-----------|---------------|---------------|-----------|-----------|
| Процерконды | Циклоп/ процерконды | 628/1 | 634/1 | 607/1 | 585/1 | 2454/4 |
| | % пораженности | 0,16±0,02 | 0,16±0,02 | 0,16±0,02 | 0,17±0,03 | 0,16±0,02 |
| Плероцерконды | Щука/ плероцерконд | 27/1 | 25/1 | 30/1 | 35/1 | 117/4 |
| | % пораженности | 3,70±0,32 | 4,0±0,28 | 3,35±0,28 | 2,85±0,19 | 3,42±0,28 |
| | Окунь/ плероцерконды | 29/1 | 28/1 | 32/1 | 32/1 | 121/4 |
| | % пораженности | 3,45±0,24 | 3,57±0,27 | 3,12±0,24 | 3,12±0,23 | 3,30±0,29 |
| | Ёрш/ плероцерконды | 34/1 | 32/1 | 30/1 | 35/1 | 131/4 |
| | % пораженности | 2,94±0,22 | 3,12±0,22 | 3,33±0,24 | 2,85±0,21 | 3,05±0,24 |

Были обследованы промежуточные и дополнительные хозяева в реке Днепр (г. Дубровно) и её притоков – Сож (города Ветка, Гомель) и Припять (д. Лужевичи Мозырского р-на). Оказалось, что циклопы инвазированы процеркоидами в г. Дубровно и г. Гомеле в 0,25%, в д. Лужевичи – в 0,24% и в г. Ветка – в 0,17%. Щуки как дополнительные хозяева были поражены плероцеркоидами от 5,26% до 5,71%, окуни – от 5,0% до 5,55% и ерши – от 4,34% до 4,41% (табл. 4.3).

Наши данные совпадают с результатами наблюдений других авторов [121], которые подтверждают, что щуки как крупные хищные рыбы поражены более интенсивно, чем окуни и ерши. Этот факт можно объяснить тем, что крупные рыбы инвазированы значительно большим числом плероцеркоидов, чем молодые экземпляры, хотя первые уже не питаются планктоном, одним из элементов которого являются рачки. Абсолютное число плероцеркоидов у взрослых щук значительно больше, чем у молодых. У последних их значительно больше на

одну и ту же единицу веса, щука сильнее заражена плероцеркоидами лентеца широкого.

Табл. 4.3

Пораженность промежуточных и дополнительных хозяев *D. latum* личиночными стадиями паразита в р. Днепр и её притоках в Витебской и Гомельской областях.

| Населенный пункт | | г. Дубровио | г. Гомель | г. Ветка | д. Лужевичи (Мозырский р-н) | M ± m |
|------------------|-------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------------------------------|-----------|
| Процеркоиды | Циклоп/ процеркоиды | 784/2 | 804/2 | 580/1 | 824/2 | 2992/7 |
| | % пораженности | 0,25±0,03 | 0,25±0,03 | 0,17±0,02 | 0,24±0,03 | 0,23±0,03 |
| Плероцеркоиды | Щука/ плероцеркоид | 35/2 | 37/2 | 38/2 | 38/2 | 148/8 |
| | % пораженности | 5,71±0,34 | 5,40±0,32 | 5,26±0,24 | 5,26±0,24 | 5,40±0,31 |
| | Окунь/ плероцеркоиды | 40/2 | 38/2 | 37/2 | 36/2 | 151/8 |
| | % пораженности | 5,0±0,32 | 5,26±0,28 | 5,40±0,34 | 5,55±0,36 | 5,29±0,28 |
| | Ёрш/ плероцеркоиды | 23/1 | 22/1 | 24/1 | 24/1 | 93/4 |
| | % пораженности | 4,41±0,22 | 4,45±0,26 | 4,16±0,22 | 4,16±0,22 | 4,30±0,26 |

Щука, пораженная плероцеркоидами, чаще употребляется в пищу человеком и имеет ведущее эпидемиологическое значение. Интенсивная инвазия щук личинками *D. latum* объясняется способностью плероцеркоидов мигрировать из одной рыбы в другую и накапливаться в организме хищных рыб. Об этом свидетельствуют и данные по изучению индекса обилия паразитов в дополнительном хозяине (табл. 4.4). Оказалось, что этот показатель равнялся 0,07 в реке Западная Двина, в реке Неман – 0,09 и в бассейне реки Днепр – 0,11.

Таблица 4.4

**Индекс обилия плероцеркоидов лентеца широкого у рыб в реках
Беларуси ($M \pm m$).**

| Реки / Населённые пункты | Щука | Окунь | Ёрш |
|--------------------------|------------------|------------------|------------------|
| Неман (д. Морино) | 0,07 \pm 0,003 | 0,06 \pm 0,004 | 0,04 \pm 0,003 |
| Запад. Двина (г. Полоцк) | 0,07 \pm 0,003 | 0,04 \pm 0,002 | 0,03 \pm 0,002 |
| Днепр (г. Дубровно) | 0,11 \pm 0,007 | 0,15 \pm 0,008 | 0,04 \pm 0,002 |
| Припять (д. Лужевичи) | 0,10 \pm 0,007 | 0,11 \pm 0,007 | 0,05 \pm 0,002 |
| Сож (гг. Гомель, Ветка) | 0,11 \pm 0,006 | 0,08 \pm 0,003 | 0,04 \pm 0,002 |

Пораженность промежуточных хозяев (рачков *Cyclops* sp.) процеркоидами лентеца широкого в реках Беларуси колеблется от 0,16 до 0,25%. Интенсивность инвазии дополнительных хозяев плероцеркоидами *D. latum* составляет у щук и окуней от 15,6% до 22,2%, а у ершей — от 6,25% до 22,2%. Максимальная пораженность как промежуточных, так и дополнительных хозяев личиночных стадий лентеца широкого отмечено в бассейне реки Днепр. В реках Беларуси имеются все предпосылки для формирования потенциальных очагов дифиллоботриозной инвазии.

Эпидемиологические наблюдения позволяют считать факторами передачи плероцеркоидов лентеца широкого за счет употребления в пищу слабосоленой, плохо провяленной рыбы, сырого рыбного фарша или слабосоленой шучьей икры. Последняя имеет важное эпидемиологическое значение в очагах дифиллоботриоза. На сегодняшний день важным фактором инвазии человека плероцеркоидами *D. latum* следует считать увеличение потребности в вяленой рыбе в связи с широкой рекламой пива.

4.3. Патогенез.

Поскольку основные механизмы патогенеза дифиллоботриоза освещены в главе 1, в данном параграфе будут рассмотрены с использованием современных методов пути повреждения генома хозяина в процессе развития инвазии.

4.3.1 Изучение влияния инвазии широкого лентеца на уровень первичных повреждений ядерной ДНК соматических и генеративных клеток хозяина.

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников при дифиллоботриозе у золотистых хомяков определяли на 20-й день от момента заражения. При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга контрольных животных во время опыта “длина хвостов комет” составила $4,10 \pm 0,99$, процент ДНК в “хвостах комет” – $1,81 \pm 0,40$, “момент хвоста” – $0,07 \pm 0,01$ и процент апоптотических клеток – $2,52 \pm 0,53$ (табл. 4.5).

У зараженных широкими лентецами животными на 20-й день опыта “длина хвостов комет” клеток костного мозга в 4,02 раза была выше контрольного уровня (табл. 4.5). Процент ДНК в “хвостах комет” у зараженных животных ($6,71 \pm 2,01$) достоверно в 3,71 раз превысил контрольный показатель. “Момент хвоста” клеток костного мозга инвазированных животных в 17,14 раз был выше контрольного уровня. Процент апоптотических клеток был в 1,68 раза выше уровня негативного контроля.

В клетках семенников контрольных животных во время опыта “длина хвостов комет” составила $8,20 \pm 2,04$, процент ДНК в “хвостах комет” был $1,84 \pm 0,61$, “момент хвоста” находился в пределах $0,15 \pm 0,08$ и процент апоптотических клеток составил $7,08 \pm 0,48$. У зараженных широкими лентецами животными на 20-й день опыта “длина хвостов комет” клеток семенников в 1,91 раза была выше контрольного уровня (табл. 4.5). Процент ДНК в “хвостах комет” у зараженных животных ($8,36 \pm 0,98$) достоверно в 4,54 раз превысил контрольный показатель. “Момент хвоста” клеток костного мозга инвазированных животных в 15,67 раз был выше контрольного уровня. Процент апоптотических клеток был в 2,08 раза выше уровня негативного контроля.

Таким образом, при изучении состояния генома хозяина при дифиллоботриозе у золотистых хомяков на имагинальной стадии развития широкого лентеца установлено, что метаболиты *D.latum* обладают генотоксическим и цитотоксическим воздействием на соматические и генеративные клетки инвазированного хозяина,

вызывая увеличение количества однопочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК, апоптотических клеток

Таблица 4.5

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в костном мозге и семенниках золотистых хомячков при дифиллоботриозе.

| Тип клеток | Исследуемый показатель Группа исследований | Процент ДНК в "хвостах комет" | Длина "хвостов комет" (в пикселях) | "Момент хвоста" | Процент апоптотических клеток |
|--------------|---|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Костный мозг | Негативный контроль | 1,81±0,40 | 4,10±0,99 | 0,07±0,01 | 2,50±0,53 |
| | Инвазия | 6,71±2,01* | 16,50±6,24* | 1,20±0,71* | 4,20±1,03* |
| Семенники | Негативный контроль | 1,84±0,61 | 8,20±2,04 | 0,15±0,08 | 3,40±1,07 |
| | Инвазия | 8,36±0,98* | 15,67±1,78* | 2,35±0,56* | 7,08±0,48* |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля при $P < 0,01-0,05$.

в костном мозге и семенниках *in vivo*. Полученные данные совпадают с результатами наших исследований, проведенных ранее при экспериментальных цестодозах – гименолепидозе, тениозе и тениаринхозе [122, 123].

4.3.2 Влияние сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей широкого лентеца на состояние генома хозяина.

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников при сенсibilизации белковым соматическим продуктом из тканей широкого лентеца у мышей-самцов линии СВА определяли на 4-й день от его первого введения. При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга контрольных животных во время опыта "длина хвостов комет" составила $5,25 \pm 0,33$, процент ДНК в "хвостах

комет” – $0,82 \pm 0,12$, “момент хвоста” – $0,06 \pm 0,02$ и процент апоптотических клеток – $0,20 \pm 0,32$ (табл. 4.6).

При проведении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга у сенсibilизированных белковым соматическим продуктом из тканей *D. latum* в дозе 200 и 400 мкг/г массы тела животных все показатели генотоксичности и цитотоксичности достоверно не превышали контрольный уровень. При повышении дозы белкового соматического продукта из тканей *D. latum* до 800 мкг/г в костном мозге наблюдалось повышение “длины хвостов комет” и

Таблица 4.6

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга мышей-самцов линии СВА при трехкратной подкожной сенсibilизации белковым соматическим продуктом (БСП) из тканей *D. latum*.

| Исследуемый показатель | | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|------------------------|----------------|-------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------------------------|
| Группа исследований | | | | | |
| Негативный контроль | | $0,82 \pm 0,12$ | $5,25 \pm 0,33$ | $0,06 \pm 0,02$ | $0,20 \pm 0,32$ |
| БСП <i>D. latum</i> | Доза 200 мкг/г | $1,02 \pm 0,23$ | $5,13 \pm 0,26$ | $0,10 \pm 0,02$ | $0,40 \pm 0,52$ |
| | Доза 400 мкг/г | $1,03 \pm 0,12$ | $5,92 \pm 1,51$ | $0,12 \pm 0,06$ | $0,90 \pm 1,15^*$ |
| | Доза 800 мкг/г | $2,41 \pm 0,77^*$ | $8,11 \pm 0,21^*$ | $0,29 \pm 0,06^*$ | $2,40 \pm 0,32^*$ |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля при $P < 0,01-0,05$.

процента ДНК в “хвостах комет” в 1,46 и 2,63 раза соответственно по отношению к контрольным показателям. “Момент хвоста” клеток костного мозга у сенсibilизированных животных был выше в 4 раза по отношению к показателям контроля. Процент апоптотических клеток в 10,9 раз превышал уровень негативного контроля (табл. 4.6).

При проведении щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в семенниках у сенсibilизированных белковым соматическим продуктом из тканей *D. latum* в дозе 200 и 400 мкг/г массы тела животных “длина хвостов комет”, процент

ДНК в “хвостах комет”, “момент хвоста” и процент апоптотических клеток достоверно не превышали контрольные уровни (табл. 4.7). При повышении дозы белкового соматического продукта из тканей *D. latum* до 800 мкг/г в семенниках наблюдалось повышение “длины хвостов комет” и процента ДНК в “хвостах комет” в 2,08 и 1,84 раза соответственно по отношению к контрольным показателям. “Момент хвоста” клеток костного мозга у сенсibilизированных животных был выше в 3,45 раза по отношению к показателям контроля. Процент апоптотических клеток в 1,78 раз превышал уровень негативного контроля (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток семенников мышей-самцов линии СВА при трехкратной подкожной сенсibilизации белковым соматическим продуктом (БСП) из тканей *D. latum*.

| Исследуемый показатель Группа Исследований | | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптоти- ческих клеток |
|---|----------------|----------------------------------|---|--------------------|--|
| Негативный контроль | | 3,39±1,10 | 6,96±0,98 | 0,27±0,08 | 2,30±0,48 |
| БСП <i>D.</i> <i>latum</i> | Доза 200 мкг/г | 3,45±1,45 | 8,65±2,86 | 0,29±0,24 | 1,80±1,75 |
| | Доза 400 мкг/г | 3,77±1,98 | 11,28±3,78 | 0,36±0,18 | 2,00±0,87 |
| | Доза 800 мкг/г | 7,16±0,99* | 16,88±2,27* | 1,12±0,19* | 4,60±1,16* |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля при $P < 0,01-0,05$.

Таким образом, трехкратная подкожная сенсibilизация белковым соматическим продуктом из тканей *D. latum* в дозах 200 и 400 мкг/г не сопровождается генотоксическим и цитотоксическим эффектами в соматических клетках костного мозга и генеративных клетках семенников мышей. Увеличение дозы белкового соматического продукта из тканей *D. latum* до 800 мкг/г характеризуется достоверным ростом одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК клеток и апоптотических клеток.

4.4. Клиника.

Клиническая картина дифиллоботриоза, как правило, слабо выражена. Обычно больные отмечают непостоянные боли и шевеление в животе, метеоризм, гиперсаливацию, тошноту, неприятный вкус во рту, неустойчивость стула, снижение, а иногда повышение аппетита, аллергические кожные высыпания.

При более выраженных клинических проявлениях больные жалуются на слабость, головную боль, снижение работоспособности, иногда возникают одышка, головокружение, сердцебиение. Отмечается пастозность лица и конечностей, субикретичность склер, тахикардия, расширение границ сердца влево, систолический шум на верхушке. Живот вздут. В области пупка ощущается болезненность, печень и селезенка слегка увеличены. Могут проявляться нарушения неврологического характера: раздражительность, психическая подавленность, адинамия, гиперрефлексия, различные расстройства чувствительности и др. У детей возможно появление тонических и клонических судорог. Как правило, при легких формах дифиллоботриоза и формах средней тяжести значимых изменений в периферической крови больных выявить не удастся.

Тяжелое течение дифиллоботриоза наблюдается только в 1–2% случаев, для которого характерно развитие B_{12} -дефицитной пернициозноподобной анемии. Этот факт объясняется тем, что широкий лентец способен выделять белковый ферментный компонент – «рилизинг фактор», препятствующий связыванию витамина B_{12} с гастромукопротеином, в результате чего всасывание витамина нарушается. Характерными клиническими признаками развития B_{12} - дефицитной анемии являются боль и парестезии в языке. В тяжелых случаях наблюдается глоссит Гюнтера, характеризующийся появлением на языке ярко красных болезненных пятен и трещин, которые распространяются иногда на десны, слизистую оболочку щек, глотку и пищевод. Позднее сосочки языка атрофируются, язык приобретает малиновый цвет, становится гладким, блестящим («лакированный язык»). У больных отмечается тахикардия, расширение границ сердца и систолический шум на верхушке, гипотония. Кожные покровы

бледные, иногда с желтоватым оттенком. Нередко у больных появляется крапивница и локальные отеки (отек Квинке). При объективном исследовании может отмечаться пастозность лица и конечностей, субиктеричность склер, тахикардия, расширение границ сердца влево, систолический шум на верхушке. Снижается возбудимость нервного аппарата кишечника, нарушаются структура и функции энтероцитов не только в местах закрепления гельминта, но и на значительном по протяженности участке кишечника. При интенсивной инвазии может развиваться кишечная непроходимость. Известны случаи перфорации тонкой кишки.

Поражение желудка проявляется в виде тошноты по утрам, после еды, изжоги и отрыжки. Рвота — относительно редкий симптом. Характерны боли в эпигастральной области и около пупка. Наблюдается снижение образования пепсина. При эндоскопическом исследовании выявляются признаки острого гастрита, а при длительной инвазии выявляется картина хронического гастрита очагового характера, преимущественно в антральном отделе.

У длительно инвазированных пациентов наблюдается выраженная потеря веса. Нарушаются процессы всасывания жиров и углеводов. Гипермоторный тип кишечного пищеварения сменяется гипомоторным.

Поражение нервной системы возникает на фоне дефицита витамина B_{12} и проявляется в виде фуникулярного миелоза. Психогенное влияние инвазии приводит к снижению настроения, синдрому гельминтобоязни, который может длительно сохраняться после дегельминтизации. В некоторых случаях пациентов беспокоят головные боли, головокружение, нарушение сна (чаще сонливость), утомляемость, слабость.

Аллергический компонент заболевания наиболее ярко проявляется в течение первого года инвазии в виде эозинофилии периферической крови, эозинофильной инфильтрации слизистой желудочно-кишечного тракта, гипергистаминемии. С увеличением длительности болезни напряженность аллергической реакции и свойственная ей гиперпродукция биологически

активных веществ снижается. Нарушается иммунная реактивность организма. Это проявляется не завершенным фагоцитозом и снижением поглотительной способности лейкоцитов. Угнетается и нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта, как показателя естественной резистентности. Одной из причин дисбактериоза является антибиотическая активность широкого лентеца и инокуляция микробной флоры в местах механической травматизации слизистой кишечника.

4.5. Диагностика.

Диагноз дифиллоботриоза легко поставить по наличию характерных яиц в экскрементах. Яйца выделяются каждой зрелой проглоттидой лентеца. В фекалиях их бывает такое количество, что в большинстве случаев можно легко обнаружить методом нативного мазка. Однако время от времени от паразита отрываются и выделяются с фекалиями крупные фрагменты стробилы. Непосредственно после отделения фрагмента паразита яйца на короткий срок могут исчезнуть или их может быть очень немного. Повторный анализ через 5–10 дней позволяет установить диагноз.

Для подтверждения диагноза исследуют пробы фекалий практически любым копроовоскопическим методом. Исследуют также фрагменты (или цельные особи) гельминта, полученные при диагностическом отмывании фекалий или отошедшие вне акта дефекации. Следует учитывать, что дестробилизация усиливается в весеннее время: в период сопутствующих болезней, сопровождающихся лихорадкой; при использовании медикаментов (не являющихся антигельминтиками); резком изменении обычной диеты или образа жизни инвазированных.

У больных дифиллоботриозом характерно появление в периферической крови очень молодых ядросодержащих эритроцитов — мегалобластов или нормобластов, а также эритроцитов с остатками ядерной субстанции — тельцами Жолли и кольцами Кебота.

Иммунологические методы для диагностики дифиллоботриоза не применяются.

Окончательный диагноз устанавливается при обнаружении в кале яиц гельминта. Поскольку в кале содержится большое количество яиц, они обычно обнаруживаются даже методом нативного мазка. В 70–80% случаев пациенты сами замечают отхождение фрагментов паразита с каловыми массами.

Дифференциальный диагноз проводится на основании данных эпидемиологического анамнеза (употребление в пищу недостаточно термически обработанной или слабо просоленной речной рыбы не ранее, чем за 2 месяца до начала выявления яиц в фекалиях, отхождения проглотид), с болезнью Аддисона-Бирмера, при которой отсутствует соляная кислота и гастромукопротеин в желудочном соке, с другими гельминтозами, сопровождающимися анемией (анкилостомозы, трихоцефалез), а также гемолитической анемией различного генеза.

4.6. Лечение.

Для лечения дифиллоботриоза в республике имеется только один препарат – празиквантел, эффективность которого при цестодозах достигает 85–90%. Заболевание характеризуется теми же симптомами поражения желудочно-кишечного тракта и аллергическими осложнениями.

Поэтому было решено использовать для лечения экспериментального дифиллоботриоза схему терапии, которая была применена для лечения кишечных тениидозов.

4.6.1 Влияние лечения экспериментального дифиллоботриоза специфической, патогенетической и антиоксидантной терапией на показатели щелочного геля-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников золотистых хомяков.

Результативность комбинированной терапии экспериментального дифиллоботриоза у золотистых хомяков определялась путем подсчета количества паразитов в тонком кишечнике на 20-й день от момента заражения. Показатели

щелочного гель-электрофореза изолированных клеток костного мозга и семенников контрольных и опытных животных представлены в таблицах 4.8 и 4.9. Количество широких лентцев в тонком кишечнике инвазированных золотистых хомяков при комбинированной терапии дифиллоботриоза представлено в таблице 4.10. При проведении метода ДНК-комет в клетках костного мозга интактного контроля “момент хвоста” составил $0,08 \pm 0,04$, а процент апоптотических клеток – $2,80 \pm 0,35$. В клетках семенников контрольных животных “момент хвоста” составил $0,16 \pm 0,09$, а процент апоптотических клеток – $3,40 \pm 0,90$.

Таблица 4.8

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в костном мозге золотистых хомяков при терапии экспериментального дифиллоботриоза празиквантелом, индометацином и комплексом витаминов с Se.

| Исследуемый показатель / серия опыта | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|---|-------------------------------|------------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| Негативный контроль | $1,78 \pm 0,55$ | $4,10 \pm 0,89$ | $0,08 \pm 0,04$ | $2,80 \pm 0,35$ |
| Чистая инвазия | $7,10 \pm 1,36^*$ | $15,34 \pm 2,18^*$ | $1,09 \pm 0,56^*$ | $2,60 \pm 0,58$ |
| Инвазия + празиквантел | $3,03 \pm 0,76^{@}$ | $15,47 \pm 2,19^*$ | $0,51 \pm 0,11^*$ | $2,60 \pm 0,46$ |
| Инвазия + празиквантел + индометацин + комплекс Vit | $1,45 \pm 0,12^{@}$ | $6,23 \pm 1,12^{@}$ | $0,09 \pm 0,06^{@}$ | $2,80 \pm 0,13$ |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля, @ - от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$.

У зараженных *D. latum* золотистых хомяков (доза заражения 10 плероцеркоидов на животное) на 20-й день наблюдения “момент хвоста” в клетках костного мозга был выше в 14,9 раза. “Момент хвоста” клеток семенников, проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей животных негативного контроля (табл. 4.8, 4.9).

Количество половозрелых паразитов в тонком кишечнике составило $2,8 \pm 0,5$ экземпляров (табл. 4.10).

У инвазированных широким лентецом золотистых хомяков, получавших терапию празиквантелом на имагинальной стадии развития паразитов, “момент хвоста” достоверно был выше в 5,85 раза по отношению к данным интактного контроля. “Момент хвоста” клеток семенников, а также уровни апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от показателей интактного контроля. Число паразитов в кишечнике уменьшилось и составило в среднем $0,6 \pm 0,35$ на животное.

Таблица 4.9

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток в семенниках золотистых хомяков при терапии экспериментального дифиллоботриоза празиквантелом, индометацином и комплексом витаминов с Se.

| Исследуемый показатель / серия опыта | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|---|-------------------------------|------------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Негативный контроль | $1,85 \pm 0,77$ | $7,92 \pm 1,56$ | $0,16 \pm 0,09$ | $3,40 \pm 0,90$ |
| Чистая инвазия | $1,84 \pm 0,69$ | $7,92 \pm 0,86$ | $0,18 \pm 0,06$ | $3,40 \pm 0,34$ |
| Инвазия + празиквантел | $1,89 \pm 1,57$ | $8,67 \pm 1,44$ | $0,19 \pm 0,07$ | $2,40 \pm 0,74$ |
| Инвазия + празиквантел + индометацин + комплекс Vit | $1,38 \pm 0,34$ | $12,34 \pm 0,91^*$ | $0,19 \pm 0,09$ | $3,60 \pm 0,94$ |

Примечание: * - достоверное отличие от данных негативного контроля, ⁶ - от данных чистой инвазии при $P < 0,01-0,05$.

Таблица 4.10

Количество паразитов в тонком кишечнике золотистых хомяков, зараженных дифиллоботриозом на 20-й день после проведенной комбинированной терапии.

| Группа исследований | Количество паразитов |
|--|----------------------|
| Инвазия <i>D. latum</i> | $2,8 \pm 0,5$ |
| Инвазия <i>D. latum</i> + празиквантел | $0,6 \pm 0,35^{6}$ |
| Инвазия <i>D. latum</i> + празиквантел + индометацин + комплекс Vit с Se | 0 ± 0^{6} |

Примечание: ⁶ - достоверное отличие от данных чистой инвазии *D. latum* $P < 0,01-0,05$.

При проведении терапии дифиллоботриоза у золотистых хомяков празиквантелом в сочетании с индометацином и комплексом витаминов с Se “момент хвоста” клеток костного мозга достоверно не отличался от данного показателя у интактных животных и в 11,02 раза был ниже по сравнению с данными чистой инвазии. “Момент хвоста” клеток семенников и проценты апоптотических клеток костного мозга и семенников не отличались от данных интактного контроля. После проведенной терапии на 20-й день эксперимента у золотистых хомяков данной подгруппы паразитов в кишечнике обнаружено не было.

Применение комбинированной терапии экспериментального дифиллоботриоза показало, что однократное применение празиквантеля на имагинальной стадии развития паразитов не может полностью защитить геном соматических клеток хозяина от генотоксического воздействия секреторно-экскреторно-соматических продуктов широкого лентеца. Это подтверждалось сохранением высоких уровней “момента хвоста” клеток костного мозга, а также сохранением половозрелых паразитов в тонком кишечнике зараженных животных.

Назначение празиквантеля с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se на имагинальной стадии развития паразитов оказалось эффективным способом защиты генома хозяина по сравнению с лечением только антигельминтиком. Назначение празиквантеля с индометацином в комбинации с комплексом витаминов с Se приводит к интенсивному снижению “момента хвоста” клеток костного мозга до показателей интактного контроля. Кроме того, у зараженных животных, получавших эту комбинацию препаратов, было отмечено отсутствие паразитов в кишечнике по сравнению с инвазированными нелеченными животными.

4.6.2 Обоснование схемы лечения дифиллоботриоза человека, включающее специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию.

Разработка комбинированного способа терапии дифиллоботриоза человека празиквантелом с индометацином и

витаминым антиоксидантным комплексом, содержащем витамины С, Е, β -каротин с селеном, проводилась на базе Витебской областной инфекционной больницы в 2005-2007 гг. Под наблюдением находилось 20 больных дифиллоботриозом (10 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 20 до 50 лет.

Для лечения дифиллоботриоза были использованы: празиквантел (Бильтрицид фирмы Байер, Германия) в таблетках по 600 мг; индометацин в таблетках по 25 мг фирмы "Balkanpharm" (Болгария); витаминный антиоксидантный комплекс "Антиоксикапс с селеном" УП "Минскинтеркапс" (Беларусь), в каждой таблетке которого содержалось 100 мг витамина С, 30 мг витамина Е, 6 мг β -каротина и 30 мкг селена; фестал в драже (Aventis Pharma Ltd.); солевое слабительное натрия пикосульфат (Гутталакс фирмы Boehringer Ingelheim Italia S. p. A.).

Больные дифиллоботриозом были разделены на три подгруппы. Первая подгруппа включала 8 больных, которая не получала празиквантела, вторая из 4 больных получала терапию празиквантелом, третья подгруппа из 8 больных – сочетанную терапию празиквантелом (однократно из расчета 25 мг/кг массы тела в три приема с интервалом в 6 часов (курс лечения – 1 день) с индометацином (25 мг 3 раза в день), витаминным антиоксидантным комплексом "Антиоксикапс с селеном" (1 капсула в день) и фесталом (2 драже 3 раза в сутки). "Антиоксикапс с селеном" и фестал назначали совместно с индометацином в течение 3 дней. Витамин В₁₂ назначали только одной больной с тяжелой формой анемии в течение 14 дней.

Для оценки эффективности защиты генома соматических клеток больных от действия секреторно-экскреторно-соматических продуктов широкого лентеца применяли щелочной гель-электрофорез изолированных клеток лимфоцитов периферической крови пациентов. Учитывали изменения основного показателя первичных повреждений ДНК – "момента хвоста комет" и уровней апоптотических клеток лимфоцитов больных до лечения и через 3 дня после лечения празиквантелом. В качестве негативного контроля при проведении метода "ДНК-

комет” использовались данные лимфоцитов 10 доноров крови. Результаты щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов больных дифиллоботриоза до и после лечения, а также доноров крови отражены в таблице 4.11.

Таблица 4.11

Показатели щелочного гель-электрофореза изолированных клеток лимфоцитов периферической крови больных дифиллоботриозом при лечении празиквантелом, нестероидным противовоспалительным препаратом и антиоксидантным витаминным комплексом с селеном.

| Исследуемый показатель / серия опыта | Процент ДНК в “хвостах комет” | Длина “хвостов комет” (в пикселях) | “Момент хвоста” | Процент апоптотических клеток |
|--|-------------------------------|------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Негативный контроль – доноры крови (n=10) | 1,59±0,55 | 3,73±1,48 | 0,11±0,04 | 0,36±0,50 |
| Дифиллоботриоз до лечения (n=8) | 8,02±0,96* | 19,21±3,19* | 1,69±0,38 | 3,40±0,59 |
| Дифиллоботриоз, терапия празиквантелом (n=4) | 8,56±0,81* | 17,78±2,97* | 1,43±0,17* | 1,00±0,42 [@] |
| Дифиллоботриоз, терапия празиквантелом с индометацином и комплексом витаминов с Se (n=8) | 1,48±1,91* [@] | 3,82±0,76* [@] | 0,12±0,05 [@] | 0,50±0,53 [@] |

Примечание: * - достоверное отличие от данных доноров крови, [@] - от данных до лечения при P<0,01-0,05.

При лечении дифиллоботриоза только празиквантелом, положительный результат отмечался в трех из четырех случаев. У одного больного на 30 день сохранялись жалобы на слабость, урчание в животе, понос, в фекалиях обнаруживались яйца широкого лентеца. У больных, пролеченных только празиквантелом, “момент хвоста” лимфоцитов периферической крови не отличался от данных, полученных до лечения, и в 11,4 раза превышал контрольный показатель. Уровень апоптотических клеток был ниже в 3,36 раза, чем до лечения, и не отличался от данных контрольной группы.

Таблица 4.12

Схема комбинированного лечения больных дифиллоботриозом.

| Препарат | Доза препарата | Время приема | Длительность курса |
|---|--|---------------------------------|--------------------|
| Празиквантел | 25 мг/кг в один прием | Внутри после еды | 1 сутки |
| Индометацин | 25 мг 3 раза в день | Внутри после еды | 3 дня |
| Витаминный комплекс с селеном | Vit. С - 100 мг, Vit. Е - 30 мг, β -каротин - 6 мг, Se - 0,03 мг | Внутри после еды | 3 дня |
| Пищеварительный ферментный препарат, содержащий липазу, амилазу, протеазы | По 2 драже (таблетки) 3 раза в сутки | Внутри после еды | 3 дня |
| Витамин В ₁₂ (при развитии анемии с сывороточным цианокобаламином ≤ 75 пмоль/л) | 200 -300 мкг | Внутримышечно с утра однократно | 2 недели |

У больных дифиллоботриозом, получавших празиквантел, индометацин, комплекс витаминов-антиоксидантов с Se и фесталом на 30 день жалоб не было, в фекалиях яйца *D. latum* не обнаруживались. Отмечалось снижение “момента хвоста” лимфоцитов периферической крови в 8,9 раза по сравнению с данными до лечения, и этот показатель не превышал контрольный уровень. Уровень апоптотических клеток не отличался от показателей донора.

Выше приведенные данные послужили основанием для разработки схемы терапии дифиллоботриоза, включающей специфическую (празиквантел), антиоксидантную терапию витаминами С, Е и β -каротином с селеном и для предупреждения развития аллергических осложнений противовоспалительное нестероидное средство (индометацин).

Лечение дифиллоботриоза у человека целесообразно проводить по следующей схеме (табл. 4.12). Предлагаемый способ лечения позволяют повысить клиническую эффективность терапии больных до 100 %, избежать побочных осложнений и предупредить повреждения генома больного.

Таким образом, лечение больных дифиллоботриозом празиквантелом, индометацином и витаминным антиоксидантным комплексом с Se и фесталом является оптимальным, так как приводит к полной дегельминтизации, отсутствию клинических проявлений инвазии и защищает геном больного от генотоксического и цитотоксического воздействий секреторно-экскреторно-соматических продуктов *D. latum*.

4.7. Профилактика.

Профилактика дифиллоботриоза основывается на ликвидации источника заражения, диагностике и на лечении больных. В эпидемиологическом отношении важное значение имеет охрана водоемов от загрязнения фекалиями, а также предупреждение возможности заражения людей плероцеркоидами, содержащимися в мясе рыбы.

Для предотвращения заражения яйцами широкого лентеца рек и озер необходимо не допускать сброс в них канализационных сточных вод и сточных вод рыбоперерабатывающих предприятий, включая сточные воды судов. Кроме того, важное значение имеет санитарное состояние прибрежных населенных пунктов и прибрежных зон отдыха.

Для предупреждения заражения людей плероцеркоидами имеет значение тщательная кулинарная обработка рыбы и икры, которая достигается при определенных режимах замораживания или методами посола. При невозможности обеспечить вышеуказанные режимы рыбную продукцию следует использовать для пищевых целей только после горячей термической обработки или стерилизации в соответствии с действующими технологическими инструкциями. Варку рыбы следует проводить кусками в течение 20 минут с момента закипания, а рыбные котлеты следует прожаривать не менее 15 минут.

Профилактика и борьба с дифиллоботриозом должна проводиться на основе широкой санитарно-просветительной пропаганды среди населения эндемичных зон, особенно среди групп повышенного риска.

ГЛАВА 5. ДИПИЛИДИОЗ

Дипилидиоз – заболевание, вызываемое паразитированием у человека собачьего цепня в кишечнике, которое характеризуется нарушением функции пищеварительного тракта и проявлением аллергических реакций у больного. Его шифр по МКБ10 – B71. 1.

Этиология и биология возбудителя. Цепень собачий (*Dipylidium caninum*) – цестода белого или слегка желтоватого цвета длиной 20–50 см при ширине проглоттид 2–3 мм, передняя часть которой тонкая, а сзади постепенно утолщается. Головка достигает в диаметре 0,35 мм, на которой расположены четыре овальные присоски и булавовидный втягивающийся хоботок, вооруженный 4–8 поперечными рядами крючьев. В средней части стробилы располагаются гермафродитные членики. В них разбросаны шарообразные семенники, а по бокам сзади располагаются половые бугорки. Яичники парные, трубчатые находятся в задней части членика, позади половых отверстий. Зрелые членики заняты извитой маткой, заполненной большим числом овальных капсул, в каждой содержится от 3 до 30 яиц с онкосферами. Членики удлинённые, задние имеют форму огуречного семени. Яйца имеют красноватую оболочку, содержащиеся в них онкосферы имеют по шесть крючочков. Диаметр яиц 26 x 50 мкм, онкосфер 25 x 36 мкм.

Окончательными хозяевами тыквовидного цепня могут быть собаки, кошки, лисицы, волк, песец и др. Человек может оказаться случайным для паразита факультативным хозяином. Промежуточными хозяевами для *D. caninum* могут быть блохи, власоседы и др. Яйцевые капсулы, выделяемые окончательным хозяином с фекалиями, заглатываются власоседами и личинками блох. Формирование цистицеркоида начинается в куколке блохи и завершается во взрослой особи. Цикл развития от онкосферы до цистицеркоида составляет 18–30 суток. Окончательные хозяева заражаются при проглатывании инвазированных цистицеркоидами власоседов и блох. В тонком кишечнике окончательного хозяина цистицеркоиды прикрепляются к слизистой оболочке и через 15–20 дней достигают половозрелой стадии.

Эпидемиология. Источником инвазии могут быть больные собаки, кошки. Человек при случайном проглатывании

инвазированных власоедов, блох собак, кошек и является случайным факультативным хозяином, не играющим роли в передаче инвазии. Дети болеют чаще из-за контакта с животными.

Патогенез заболевания определяется механическим повреждением слизистой оболочки тонкой кишки собачьим цепнем. Паразит сдавливает ворсинки присосками и повреждает их крючьями. Воздействие продуктов обмена половозрелых особей на рецепторы кишечника приводит к нарушению ферментативных и моторных процессов в кишечнике. Существенную роль в патогенезе заболевания играют аллергические реакции, вызываемые секреторными и экскреторными продуктами паразитов.

Клиника. У больных дипилидиозом могут наблюдаться тошнота, рвота, диарея, анорексия, слюнотечение, боли в животе, нервная возбудимость, нарушение сна. Поскольку зрелые членики могут активно выползать в любое время суток, больные часто жалуются на зуд в перианальной области. Изредка может регистрироваться гипохромная анемия. В качестве осложнения может развиваться аногенитальный прурит.

Диагностика основывается на данных эпидемиологического анализа, клинической картине заболевания и обнаружении в свежих фекалиях розовых члеников тыквовидной формы. При микроскопии фекалий можно обнаружить яйца с шестикрючными зародышами.

Лечение проводится празиквантелом в дозе 25 мг/кг однократно. Целесообразно в период лечения больным назначать поливитамины и антигистаминные препараты.

Профилактика и меры борьбы. Профилактика базируется на соблюдении правил личной гигиены (недопущение случайного проглатывания власоедов и личинок блох детьми при контакте с домашними животными). Необходимо проведение начальных мероприятий по плановой дегельминтизации собак и кошек, уничтожение их эктопаразитов, периодическом исследовании кала животных на наличие яиц гельминтов.

ГЛАВА 6. ЛИЧИНОЧНЫЕ ЦЕСТОДОЗЫ

6.1. Цистицеркоз.

Цистицеркоз – заболевание, вызываемое паразитированием в тканях и органах человека личиночной стадии (цистицерка) свиного солитера, симптоматика и тяжесть которого определяются локализацией паразитов. Шифр заболевания по МКБ 10 – B69.

Этиология. Возбудитель – инвазионная личинка гельминта *T. solium*, получившее название *Cysticercus cellulosae* раньше, чем был установлен жизненный цикл паразита, для которого человек является окончательным хозяином, а промежуточным – свинья и человек. Последний выделяет во внешнюю среду яйца, которые должны быть заглочены свиньей, в мышцах которой формируется инвазионная личинка для человека – цистицерк. Возможно также попадание онкосфер в рот человека с загрязненными фекалиями продуктами из внешней среды. В некоторых случаях у человека при рвоте в желудок могут быть заброшены зрелые членики свиного солитера, которые перевариваются. Яйца освобождаются, оболочка яиц и онкосфер растворяется и происходит аутоинвазия. К этому могут привести тошнота и рвота при наркозе, после операции, рвотные движения при введении желудочного зонда, рвота беременных и т.п. Локализация цистицерков у человека бывает самая разнообразная, однако чаще всего она встречается в мозгу. Точной статистики цистицеркоза человека до настоящего времени нет. При патологоанатомических вскрытиях далеко не всегда вскрывается мозг, в котором цистицерки локализуются у человека наиболее часто, и почти никогда не исследуются мышцы и подкожная клетчатка. Поэтому имеющиеся в литературе цифры распространения у человека цистицеркоза во много раз ниже истинных. Онкосферы с током крови могут попасть в различные ткани и органы и через два месяца личинки превращаются в цистицерки, которые благодаря аутосуперинвазии вызывают заболевание цистицеркоз мышц, глаз, головного мозга.

Эпидемиология. У больных тениозом при рвоте возможно попадание зрелых проглоттид свиного солитера в желудок. Зрелые членики при переваривании высвобождают онкосферы, которые проникают через стенку желудка в кровеносные и лимфатические сосуды, оседают в мышцах, глазах, в головном мозге. Заражение человека цистицерками возможно и при заглатывании яиц (онкосфер) паразита из внешней среды. Эпидемические процессы при цистицеркозе и тениозе одни и те же, поскольку возбудителем заболевания выступает один и тот же паразит. Человек является единственным источником инвазии при цистицеркозе.

Патогенез. Цистицерки оказывают, прежде всего, механическое воздействие на окружающие ткани, а продукты их жизнедеятельности и распада обеспечивают развитие в организме больного аллергических реакций. Вокруг цистицерков в тканях образуется гранулематозная реакция из эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофильных лейкоцитов, плазматических и гигантских клеток, заканчивающаяся формированием фиброзных капсул. При нейроцистицеркозе развиваются васкулиты, глиальная реакция, иногда картина эндоцефалита. Продукты жизнедеятельности паразитов обуславливают развитие субфебрильной лихорадки, увеличение числа эозинофилов и лейкоцитов в периферической крови, повышение СОЭ.

Клиника. Клинические проявления цистицеркоза зависят от локализации цистицерков, их количества, стадии развития и индивидуальной реактивности организма больного.

Цистицерки чаще всего паразитируют в головном мозге, глазах, мышцах, в подкожной клетчатке, сердце, печени, легких, брюшине. Они могут поражать сразу несколько органов.

Наиболее опасна локализация цистицерков в мозге. Заболевание начинается с внезапных или постепенно нарастающих приступов повышения внутричерепного давления продолжительностью от нескольких месяцев до нескольких лет. Такие приступы сопровождаются головной болью, рвотой, судорогами, параличами, парезами конечностей, припадками по типу джексоновской эпилепсии. При локализации цистицерков в

больших полушариях проявляются симптомы арахноидита. Постепенно у больных нарушается память, снижается интеллект.

Поражение основания мозга характеризуется также симптомами арахноидита, распространяющегося на черепно-мозговые нервы, ножки мозга и дно III желудочка. Нарушается отток ликвора, что в дальнейшем может закончиться развитием гидроцефалии. Иногда присоединяются мозжечковые расстройства. Локализация цистицерков в IV желудочке проявляется гипертензивным синдромом. Больного беспокоят сильные головные боли с рвотой, головокружением. Резкое ухудшение состояния больного вызывают даже быстрые повороты или наклоны головы.

При неактивном нейроцистицеркозе паренхиматозные цистицерки кальцифицируются, развивается менингеальный фиброз и вторичная гидроцефалия, учащаются эпилептиформные припадки.

В периферической крови у больных наблюдается развитие плеоцитоза с преобладанием лимфоцитов, наличием небольшого числа эозинофилов при незначительном увеличении содержания белка. Специфические серологические реакции положительны.

Цистицеркоз органа зрения развивается в 3% случаев от всех локализаций цистицерков. Он легко диагностируется с помощью офтальмоскопа.

При поражении глаз больные жалуются на возникновение «искр», сеток перед глазами, искажение предметов и постепенное снижение зрения. Развитие процесса зависит от расположения цистицерка по отношению к желтому пятну. Иногда цистицерк локализуется в передней камере глаза. Может наблюдаться пластический ирит, иридоциклит, помутнение роговицы и жидкости передней камеры, увеит, что в конечном итоге может привести к потере глаза.

При попадании цистицерков под сетчатку возникает местное кровоизлияние, а затем происходит ее отслойка. Позднее цистицерк проникает в стекловидное тело, в котором может оставаться жизнеспособным в течение нескольких месяцев. В некоторых случаях под воздействием продуктов обмена паразита

возникает воспалительная реакция, приводящая к помутнению стекловидного тела, развитию ирита и иридоциклита. В случае гибели паразита в глазу развиваются тяжелые воспалительные реакции, проявляющиеся эндофтальмитом с последующим фтизисом глазного яблока.

При расположении цистицерков под конъюнктивой заметных функциональных расстройств зрения не отмечается. Однако формируется желтоватая припухлость размером от 3 до 15 мм, болезненная, не спаянная с окружающими тканями и легко смещаемая. В дальнейшем может развиваться воспалительная реакция окружающих тканей и образоваться подконъюнктивный абсцесс.

При локализации в подкожной жировой клетчатке век цистицерк может длительное время не вызывать болезненных явлений и не привлекать внимания больных. Цистицеркоз подкожной клетчатки протекает без выраженной клинической картины даже при интенсивной инвазии. Цистицерки имеют постоянные размеры, легко пальпируются и напоминают маленькие липомы.

Цистицерки могут паразитировать в любых произвольных мышцах бессимптомно. Иногда появляются миозиты с лихорадкой и эозинофилией. Редкой патологией является мышечная псевдогипертрофия, начинающаяся с отека мышц и заканчивающаяся их атрофией и фиброзом.

Лечение пациентов с цистицеркозом (тениозом) необходимо проводить в условиях инфекционного стационара с соблюдением всех мер предосторожности и защиты от проникновения в организм окружающих лиц инвазионных яиц возбудителя. Необходима разъяснительная работа с пациентом о том риске, который он представляет для самого себя и для окружающих.

Диагноз цистицеркоза устанавливается на основании анамнестических, клинических, лабораторных и эпидемиологических данных и подтверждается инструментальными и иммунологическими методами исследований. Для идентификации поражения мозга используют компьютерную томографию

и магниторезонансную томографию, ультразвуковое исследование, ангиографию головного мозга. В более поздний период при обызвествлении цистицерков их можно выявить при рентгенографии головного мозга.

Для диагностики цистицеркоза мозга, кроме констатации невралгических симптомов, исследуют спинномозговую жидкость для выявления лимфоцитарно-нейтрофильного лейкоцитоза с эозинофилией, реакции непрямо́й гемагглютинации, а также реакции связывания комплемента. Рекомендуются также проводить рентгенографию скелетной мускулатуры. Тщательно собранный анамнез может иметь вспомогательное значение.

При внутриглазной локализации цистицерк хорошо виден при биомикроскопии или офтальмоскопии как прозрачное кистозное образование с легкой жемчужной окраской. В случае помутнения сред глаза эффективной может оказаться ультразвуковая диагностика. При цистицеркозе подкожной клетчатки диагноз устанавливается рентгенографически. При необходимости производится биопсия цистицеркозных узлов.

Что касается иммунологических реакций при тениидозах и цистицеркозе, то они изучены слабо и пока для диагностики применяются редко. Начиная с 2002 г., в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии» было начато применение иммуноферментного метода для установления наличия антител к антигенам цистицерков свиного цепня. В 2002 г. было обследовано 271 пациент, у 36 из которых было выявлено наличие антител к цистицеркозу [115]. В 2003 г. обследовано 132 пациента, серопозитивных не обнаружено [116]. В 2004 г. обследовано 700 пациентов, у 8 из которых было подтверждено наличие антител к этому гельминту [117]. В 2005 г. обследовано 381 пациент, у 13 из которых было обнаружено присутствие антител к цистицеркам *T. solium* [118]. В 2006 г. проведено 508 серологических исследований, 30 из которых оказались серопозитивными [119]. В 2007 г. обследовано 677 лиц, среди которых установлено 15 серопозитивных [120]. Налицо выявляется несоответствие между числом выявленных больных

тениозом и числом лиц, у которых были обнаружены антитела к этому паразиту. Так в 2002 г. диагноз тениоз был поставлен 2 больным, а наличие антител обнаружено у 36 пациентов [115]. В 2003 г. тениоз не был выявлен ни копроовоскопически ни иммунологически у 132 обследованных [116]. В 2004 г. тениоз был зарегистрирован у одного больного, а антитела к паразиту определялись у 8 человек [117]. В 2005 г. было выявлено 13 лиц с антителами к свиному цепню при отсутствии обнаружения больных тениозом [118]. В 2006 г. тениоз был определен у 3 больных, а антитела к цистицеркозу обнаружены у 30 [119]. В 2007 г. тениоз был выявлен у 2 человек, а серопозитивных к цистицеркозному антигену было 15 [120]. Обращает на себя внимание факт, что антитела к гельминту определялись преимущественно у детей дошкольного и школьного возрастов. Однако серопозитивные пациенты в инфекционные больницы г. Минска и областных центров не обращались, что ставит под сомнение надежность примененного метода и точность установленного диагноза.

Дифференциальный диагноз цистицеркоза проводится с опухольями, нейроинфекциями, эхинококкозом, токсокарозом.

Лечение нейроцистицеркоза можно проводить празиквантелом в суточной дозе 50 мг/кг, которая принимается в три приема в течение 14 дней. За 2–3 дня до начала лечения антигельминтиком и во время его проведения рекомендуется назначение кортикостероидов в суточной дозе 30–60 мг.

Возможно лечение альбендазолом в дозе 15 мг/кг/сутки в течение 30 дней и при необходимости проводиться повторный курс через 3–4 недели.

В остром периоде цистицеркозного энцефалита перед проведением специфической терапии рекомендуется назначать противосудорожные препараты.

При подкожном цистицеркозе назначают празиквантел в суточной дозе 60 мг/кг в три приема в течение 6 дней. При цистицеркозе других органов целесообразно проведение 8-дневных курсов альбендазола в дозе 15 мг/кг/сутки.

При цистицеркозе глаз этиотропная терапия противопоказана и проводится только хирургическое удаление цистицерков, которое также применяется при цистицеркозе желудочков головного мозга и поражении спинного мозга.

Профилактика цистицеркоза на прямую обусловлена мерами, направленными на профилактику тениоза. Поскольку больные цистицеркозом одновременно могут быть инвазированы взрослыми свинными цепнями и служить источником инвазий для окружающих, их обязательно необходимо обследовать на тениоз.

6.2. Эхинококкоз.

Термин “эхинококкоз” определяет группу заболеваний, обусловленную паразитированием у человека личиночных стадий цестод рода *Echinococcus* двух видов – *Echinococcus granulosus* и *Alveococcus multilocularis*. В Беларуси встречается только первый паразит, возбудителей цистной формы заболевания, а второй – характерен для Восточной Сибири Российской Федерации.

Эхинококкоз цистный – хроническое заболевание, вызываемое паразитированием в тканях и органах человека личиночной стадии цестоды *E. granulosus*, образующей кисты и деструктивные поражения печени, легких и других органов. Шифр заболевания по МКБ10 – B67.0 – 4.

Этиология и биология паразита. Возбудителем эхинококкоза является личинка (ларвоциста или метацестода) цепня эхинококка, образующая однокамерный пузырь, наполненный жидкостью, размеры которого варьируют от едва видимых до величины головы новорожденного ребенка. Стенка пузыря образована наружной (кутикулярной) и внутренней (герминативной) оболочками. Последняя разделяется на три зоны: пристеночную, зону известковых телец и зону выводковых капсул с формирующимися зародышевыми сколексами и юными дочерними и внучатыми ларвоцистами. Выводковые капсулы могут отрываться от герминативной оболочки и свободно плавать в полости материнского пузыря. Жидкость, содержащаяся в пузыре, является продуктом секреции герминативной оболочки и содержит необходимые для паразита питательные вещества, а

также продукты его метаболизма. Продукты обмена паразита обладают антигенными свойствами и при попадании их на серозные оболочки и ткани внутренних органов возможно развитие аллергических реакций. Снаружи вокруг эхинококкового пузыря в результате хронического воспалительного процесса за счет ткани хозяина формируется соединительнотканная капсула серовато-белого цвета.

Развитие эхинококкового цепня протекает со сменой двух хозяев. Окончательными хозяевами являются представители семейства псовых (собака, волк, лисица и др.), а также кошачьих (рысь, куница, редко кошка), в тонком кишечнике которых обитают половозрелые особи. Взрослая цестода достигает в длину 5–6 мм, состоит из головки и 3–4 члеников. Последний членик заполнен яйцами с онкосферами, которые выделяются в окружающую среду с фекалиями. Яйца эхинококка неотличимы от яиц тениид. Они сферической формы с размерами 30–50 x 22–44 мкм. В организме окончательного хозяина гельминт живет 5–6 месяцев. Зрелые членики периодически отрываются от стробилы и выделяются наружу с фекалиями окончательного хозяина или активно выползают из анального отверстия, при этом из них выдавливаются яйца, которые оседают на шерсти животного. Членики, попавшие с фекалиями на траву, могут расползаться в радиусе до 25 см, рассеивая яйца. Последние попадают в организм промежуточного хозяина (овца, корова, лошадь и др.) через рот вместе с съеденной травой, где происходит развитие личинок, занос их по воротной вене в печень, легкие и другие органы. Здесь они развиваются далее до ларвоцисты (эхинококковый пузырь или киста). Окончательный хозяин заражается паразитом, поедая пораженные эхинококком органы промежуточных хозяев.

Эпидемиология. Основным источником инвазии для человека являются собаки, реже волки, шакалы. Человек заражается перорально при контакте с инвазированными собаками, стрижке овец, при питье воды из загрязненных яйцами гельминта источников, при сборе ягод и лекарственных трав.

Болеют чаще пастухи, работники животноводческих ферм, кинологи при нарушении правил личной гигиены.

Патогенез. Патологическое влияние эхинококка на организм человека определяется локализацией развивающейся кисты и сенсibiliзирующим, иммуносупрессивным и механическим воздействием растущей личинки паразита.

Сенсибилизация организма хозяина антигенами паразита происходит постоянно в течение всей жизни эхинококка. Она ведет к развитию аллергических симптомов заболевания (зуд, крапивница, эозинофилия, локальные отеки, а при повреждении кисты — развитие анафилактического шока). В окружающих кисту тканях формируется гиперэргическая воспалительная реакция за счет клеточного иммунитета.

Описано экзогенное почкование у дочерних кист эхинококка, которое происходит за счет местной экзогенной пролиферации клеток герминативной оболочки паразита. Полагают, что этот феномен лежит в основе послеоперационных рецидивов эхинококкоза у человека.

При длительном течении эхинококкоза паразит может включать в свои структуры белки человека и маскировать свое пребывание в его организме. Этому способствует выделение паразитом веществ, обладающих иммуносупрессивными свойствами, что приводит к ослаблению взаимных антагонистических влияний друг на друга.

Механическое действие эхинококка выражено более ярко, чем при других гельминтозах, поскольку давление растущего пузыря на окружающие ткани нарушает их функции и приводит к развитию атрофических процессов. Вокруг кисты формируется проницаемая внутри и с наружи фиброзная капсула, усиливающая сенсibiliзирующее воздействие продуктов метаболизма ларвоцисты на весь организм.

Клиника. Для клинической картины эхинококкоза типична полиморфность симптоматики, которая определяется особенностями локализации кисты, ее размерами, быстротой роста, степенью травмирующего действия паразита на окружающие органы и ткани, иммунологической реакцией

больного и его возрастом. Бессимптомное течение заболевания может протекать от нескольких месяцев до десятилетий. Гидатидный эхинококкоз может быть случайно обнаружен при инструментальном обследовании, во время операции по другому поводу и даже на секции после смерти больного от других причин.

При эхинококкозе печени больные жалуются на тупые боли и тяжесть в правом подреберье, которые обусловлены растяжением глиссоновой капсулой растущей кистой. Острые боли проявляются при развитии воспалительных процессов в фиброзной капсуле и паренхиме печени. Механическое сдавление воротной и нижней полой вены, желчных протоков приводит к развитию застойных явлений, желтухи и цирроза. При разрыве кисты может развиваться анафилактический шок с летальным исходом или множественный эхинококкоз органов брюшной полости.

Киста в легких может развиваться бессимптомно, пока не достигнет размеров, вызывающих кашель, укорочение дыхательных движений, боли в груди. Эхинококкоз легких проявляется неукротимым кашлем с кровохарканьем. В дальнейшем при росте эхинококковой кисты наблюдается отставание в дыхании той половины легких, где локализуется киста. Возможна деформация грудной клетки. При разрыве кисты в легких отходит большое количество прозрачной жидкости или гнойной мокроты. При прорыве кисты в полость плевры наблюдается сильнейший болевой синдром нередко с анафилактическими явлениями.

Киста может формироваться в костях позвоночника, плеча, голени, бедра, черепа и других костях, при этом ограничивающая кисту мембрана не формируется. Процесс начинается в костномозговой полости, откуда киста прорастает в ткань кости. Стенка пузыря продавливается между перегородками кости. Последние некротизируются и костная ткань разрушается, в результате чего могут происходить патологические переломы костей.

При локализации ларвоцисты в глазнице происходит разрастание соединительной ткани и возникают дегенеративные изменения во всех тканях глаза, а также отек века, птоз, экзофтальм, гиперемия слизистой, паралич мышц. На фоне сильных болей по типу невралгии наблюдается снижение остроты зрения, происходит разрушение глазного яблока, возможен прорыв кисты в головной мозг с развитием менингита.

Известны случаи локализации эхинококковых кист в сердце. Они вызывают нарушения сердечной деятельности и могут привести к разрыву желудочков сердца.

Диагноз эхинококкоза можно поставить на основе эпидемиологического анамнеза (контакт с собаками), инструментальных методов обследования (рентгенография, ультразвуковая диагностика, УЗИ, КТ и МРТ). Эффективна иммунодиагностика с применением методов ИФА, РНГА, НРИФ и др. Паразитологическая диагностика возможна только в процессе оперативного вмешательства или при разрыве кисты и выделении ее содержимого наружу при этом можно обнаружить сколексы, отдельные крючья, «дочерние пузыри» эхинококка. Микроскопия осадка жидкости из кисты позволяет выявить фрагменты эхинококкового пузыря.

Лечение. Основным методом лечения цистного эхинококкоза остается хирургическое удаление кисты с проведением перед операцией пункционной аспирации жидкого содержимого кисты с последующим введением 80% стерильного глицерина с экспозицией на 10 минут. После опорожнения полости кисты от глицерина производят открытую эхинококк эктомию. Остаточную полость вновь заполняют 80% стерильным глицерином с экспозицией 20 минут. После удаления глицерина полость ушивают и дренируют.

Для консервативной терапии эхинококкоза взрослым предлагается альбендозол по 400 мг два раза в день в течение 28 дней. Проводят 3–4 цикла с 14-дневным перерывом между ними. Эффективность лечения составляет 50–85%.

Возможно использование мебендазола, который назначают в первые три дня по 500 мг два раза в день и в последующие три

дня – по 500 мг три раза в сутки. Затем в дозе 25–30 мг/кг/сутки в 3–4 приема на протяжении 30 дней. Необходимо 6–12 циклов лечения с 30 дневным интервалом между ними.

Профилактика и борьба с эхинококкозом. Профилактика заражения человека эхинококкозом базируется на соблюдении правил личной гигиены и недопущении попадания в рот яиц эхинококка с шерстью собак, объектов внешней среды, загрязненных фекалиями инвазированных животных.

Ветеринарные мероприятия должны быть направлены на утилизацию боенных отходов зараженных животных, недопущение вскармливания их собакам, промышленным пушным зверям и на своевременное выявление инвазированных собак и их дегельминтизацию.

6.3. Спарганоз.

Спарганоз – заболевание, которое обусловлено паразитированием у человека личиночных стадий (процеркоидов или плероцеркоидов *Spirometra erinacei eupoiei*), поселяющихся в глазах, подкожной клетчатке, мышцах, головном мозге и других органах. Шифр заболевания по МКБ10 – B70.1.

Этиология и биология паразита. Возбудитель – личиночные стадии цестоды *S. erinacei eupoiei*. Схема развития паразита включает: яйцо – корацидий – процеркоид – плероцеркоид – половозрелая особь спирометры. У человека могут паразитировать как процеркоиды, так и плероцеркоиды, вызывая заболевание спарганоз. Личинки имеют желтоватую окраску, очень подвижны, длина их изменяется в зависимости от сокращения тела при движении. Термин «*Sparganum*» сохранился со времени, когда паразита рассматривали как самостоятельный вид.

Окончательными хозяевами гельминта могут быть хищные и домашние млекопитающие из семейств кошачьих и псовых. Длина стробилы может варьировать от 1,5 до 4 м (у собак). Зрелые членики широкие и короткие, на конце стробилы – почти квадратные.

Яйца овальные, размером 52–76 х 32–44 мкм, для дальнейшего развития должны попасть в водную среду, где из них выходят корацидии. Последние заглатываются промежуточными хозяевами – рачками циклопами (*Cyclops* sp., *C. stercorarius*, *Mesocyclops leuckarti* и др.). В циклопах через три недели корацидии превращаются в процеркоидов. Дальнейшее развитие паразитов происходит у дополнительных хозяев (лягушки, змеи, птицы, грызуны, кабаны, медведи). В их кишечнике рачки перевариваются, а процеркоиды проникают через стенку кишки дополнительного хозяина в различные ткани и превращаются в плероцеркоиды (спарганулы). Дополнительный хозяин должен быть съеден окончательным хозяином – собакой, волком, лисицей, кошкой, рысью, в тонком кишечнике, которого на 11–14 дни спирометры становятся половозрелыми. Человек для паразита – случайный хозяин, который является для спарганулы экологическим тупиком.

Эпидемиология. Спарганозом человек может заразиться при проглатывании с водой циклопов, инвазированных процеркоидами или при употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса змей, лягушек и других дополнительных хозяев (дикие кабаны), содержащих плероцеркоидов. Возможно заражение человека процеркоидами (плероцеркоидами) через поврежденные кожные покровы и слизистые оболочки, через конъюнктиву глаз при прикладывании к ним мяса животных с лечебной целью, что практикуется у некоторых народов. При заражении через рот личинки мигрируют через стенку желудка и локализуются в полостях (брюшной, легочной), в различных органах и мышцах. Плероцеркоиды могут попасть под конъюнктиву глаза, в подкожную клетчатку, в головной мозг.

Спарганоз регистрируется в Азии (Китай, Корея, Вьетнам, Япония), Африке, Южной Америке, а так же в Европе. Спарганоз зарегистрирован в Украине, Беларуси, России.

Патогенез. Личинки спарганулы выделяют протеолитические ферменты, благодаря наличию которых способны мигрировать по органам и тканям дополнительных хозяев. Белки-ферменты являются мощными антигенами, обеспечивающими аллергизирующее и механическое повреждение тканей и органов

мигрирующими паразитами, степень выраженности которых определяется локализацией паразитов в организме человека.

Клиника спарганоза определяется локализацией личинок, которые обнаруживаются в любых частях тела.

При поражении глаз, особенно век, отмечается их малоподвижность, резкий отек, пастозность, зуд, кожные высыпания. В дальнейшем формируется очаг воспаления и болезненный узелок. При локализации паразита под слизистой оболочкой отмечается выраженный отек конъюнктивы, хемоз, светобоязнь. Возникший узелок может достигать размера фасоли. В кистообразной опухоли, локализованной около глазного мясца или в конъюнктиве верхнего свода, обнаруживаются спарганумы.

При локализации паразита в глазнице возникает экзофтальм с выступающим вперед неподвижным глазным яблоком. При локализации паразита в глазу, симптоматика развивается медленно и связана с миграцией личинки.

При спарганозе головного мозга возникают очаговые поражения, парезы, умеренная гидроцефалия.

Паразитирование плероцеркоидов под кожей и мышцах сопровождается появлением подвижной «опухоли», которая может мигрировать на значительные расстояния. Заболевание может продолжаться несколько лет.

Диагностика спарганоза достаточно сложна. Необходимо учитывать эпидемиологический анамнез и клинические проявления заболевания. Окончательный диагноз устанавливается после хирургического извлечения личинки и ее идентификации.

Лечение сводится к оперативному удалению узелков с личинками. При невозможности хирургического вмешательства целесообразно назначать празиквантел в дозе 50 мг/кг/сутки в три приема или альбендазол по 400 мг два раза в сутки на протяжении 14 дней.

Профилактика предусматривает исключение в эндемичных районах употребления сырой воды из открытых водоемов и блюд из сырого или слабо термически обработанного мяса млекопитающих, птиц или змей.

6.4. Ценуроз.

Ценуроз – заболевание, вызываемое личиночной формой (ценуром) гельминта *Multiceps multiceps*, которое встречается спорадически у человека и сопровождается поражением головного мозга, глаз, подкожной жировой клетчатки, полостей тела. Шифр заболевания по МКБ10 – B71.8.

Этиология и биология паразита. Возбудитель – личинка *Coenurus cerebralis* цестоды *Multiceps multiceps*. У человека в кишечнике случайно заглоченная онкосфера освобождается от эмбриофора, прободает стенку кишки и по кровеносной системе заносится в печень, а затем по большому кругу кровообращения в головной мозг. В течение трехмесячного развития она превращается в ларвоцисту размером от вишни до куриного яйца, на внутренней стенке имеются сколексы диаметром 2–3 мм.

Половозрелая форма цестоды достигает в длину 1м, стробила которой состоит из 200–250 члеников шириной около 5 мм. Слабо развитый хоботок снабжен 22–32 крючьями, которые расположены в два ряда. В гермафродитном членике имеется двудольчатый яичник и около 200 семенников, расположенных в боковых частях. В зрелом членике от медиального ствола матки отходят по 9–26 боковых ветвей. Окончательными хозяевами являются собаки и дикие псовые, а промежуточными – козы, овцы. Человек может стать промежуточным хозяином для ценура и быть экологическим тупиком.

Эпидемиология. Основным источником инвазии являются собаки, поскольку они выделяют зрелые членики, содержащие онкосферы. Последние могут долго сохраняться во внешней среде. Человек заражается перорально, проглатывая онкосферы с продуктами питания и водой, загрязненными фекалиями собак. Ценуроз встречается в скотоводческих районах спорадически.

Патогенез определяется механическим воздействием ларвоцисты и сенсибилизирующим воздействием метаболитов паразита на организм хозяина. Личинка локализуется в веществе головного мозга или в его основании, вызывая симптомы поражения центральной нервной системы, а метаболиты

паразитов являются антигенами, которые способны вызывать аллергические реакции у больного.

Клиника. При локализации паразита в головном мозге больные предъявляют жалобы на головные боли с рвотой, боли в области шеи и позвоночнике, потливость, апатию, слабость, дезориентацию во времени и пространстве, шаткую походку, отмечается отек сосочка зрительного нерва. Появляются симптомы раздражения мозговых оболочек. Возможны приступы эпилепсии, психозы, кратковременная потеря сознания. Наиболее опасной формой ценуроза считается нейроценуроз. Заболевание развивается медленно в течение нескольких лет. Возможны внезапные смертельные исходы.

При попадании личинки в глазное яблоко в стекловидном теле образуются кисты с выраженным иритом, иридоциклитом, помутнениями в стекловидном теле и отслойкой сетчатки. Развивается вторичная глаукома с потерей зрения. При попадании личинки в конъюнктиву глаза отмечается отек век и выраженная воспалительная реакция.

При локализации ценуров в подкожной клетчатке, мышечной ткани развиваются болезненные узлы, напоминающие фибромы или липомы.

Диагностика. Подозрение на ценуроз основывается на клинической картине заболевания. Ценуры редко обызвествляются и рентгенологически не обнаруживаются. Более информативными считаются методы УЗИ, КТ и МРТ. При офтальмоскопии диагностируются застойные явления в области зрительного нерва. Точный диагноз можно установить при удалении ценура и его микроскопическом исследовании.

Лечение только хирургическое

Профилактика заражения человека ценурозом строится на соблюдении правил личной гигиены и недопущении попадания в рот яиц эхинококка с шерстью собак, объектов внешней среды, загрязненных фекалиями инвазированных животных.

Ветеринарные мероприятия должны быть направлены на лечение и уничтожение зараженных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prevention and control of schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: Report of a WHO Expert Committee WHO Technical Report series 912.— Geneva: WHO, 2002. — 57 p.
2. Борьба с болезнями. Содействие развитию: Отчет о состоянии здравоохранения в мире, 1996 год. — Женева: ВОЗ, 1996. — 181 с.
3. Клиническая паразитология. Под. ред. А.Я. Лысенко // Женева, ВОЗ.— 2002. — 734 с.
4. Антонов И.П. Цистицеркоз головного мозга (Клиника, диагностика, лечение). Докт. дисс. — Минск. — 1966. — 278 с.
5. Чистенко Г.Н. Эпидемиологические аспекты паразитарных болезней в Беларуси. Докт. дисс. — Минск. — 1995. — 295 с.
6. L.W. De Zoeten L.W, Posthuma D. Tipker Y. Intermediary metabolism of the liver fluke *Fasciola hepatica* // Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. — 1969. — Vol. 350. — P. 683—690.
7. Haller L., Lauder E. Etude des interactions entre les taux seriques de vitamins t les parasitoses communement repandues en zone tropicale // Acta trop. — 1980. — Vol. 37, № 4. — Suppl. 2. — P. 110—119.
8. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability // Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen. — 2001. — Vol. 475. — Vol. 29—35.
9. Jablonowski Z., Tarczyński S. Studies on the vitamin balance in parasitic infections // Acta parasitol. pol. — 1964. — Vol. 12. — P. 209—213.
10. Pappas P.W., Read C.P. Thiamine uptake by *Hymenolepis diminuta* // J. Parasitol. — 1972. — Vol. 58. — P. 235—239.
11. Каскевич Л.И. Обмен тиаминa при миграционном аскаридозе // Мед. паразитол. и паразит. болезни. — 1968. — Т. 37. — № 2. — С. 190—193.
12. Nyberg W. [et al] The influence of *Diphyllobotrium latum* on the complex formed between the vitamin B₁₂ binding principle in human gastric juice and ⁶⁰Co—B₁₂ // Acta med. scand. — 1961. — Vol. 170. — № 3. — P. 257—262.
13. Read C.P., Simmons J.E. Biochemistry an physiology of tapeworms // Physiol. Revs. — 1963. — Vol. 43. — P. 263—305.
14. Бекиш О.-Я.Л. Влияние трихинеллезной инвазии на обмен аскорбиновой кислоты // Здравоохранение Белоруссии. — 1972. — № 3. — С. 81—82.
15. Robertson L.J. [et al] Ascariasis and vitamin A status in children // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. und Hyg. — 1988. — № 6. — P. 938.
16. Santhanakrishnan B.R. [et al] Vitamin A studies in ascariasis // Antiseptic. — 1974. — Vol. 71, № 7. — P. 381—382.
17. Баяндина Д.Г., Ковчур В.Н. Влияние витаминов А, С и группы В на *Hymenolepis папа* у белых мышей // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. — 1973. — № 2. — С. 156—159.

18. Гевондян В.С. Влияние тиоловых антиоксидантов (SH-донаторов) на интенсивность свободнорадикальных процессов, миграцию личинок нематод и содержание сульфгидрильных групп // Мед. паразитол. – 1974. – № 3. – С. 319–323.
19. Гевондян В.С., Бояхчян Г.А. Некоторые материалы о патогенезе миграционного аскаридоза // Проблемы паразитологии (Тр. 7 науч. конф. паразитологов Укр. ССР). – Киев, 1972. – Ч. 1. – С. 184–186.
20. Карташѣва Л.Д., Прокофьева М.С., Лысакова Л.А., Петрова Т.А. Функциональная активность желудочно-кишечного тракта и интенсивность перекисного окисления липидов эритроцитов при гименолепидозе // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1980. – №3. – С. 32–37.
21. Бекиш В.Я., Побяржин В.В. Влияние комбинированной терапии экспериментального гименолепидоза на состояние генома хозяина и свободнорадикальные процессы в семенниках // Вестник фармации. – 2003. – № 4. С. 65–74.
22. Карелин А.А., Нишанов Х.Т., Глоба А.Г., Марчук А.И. Стимуляция образования супероксида нейтрофилами человека под воздействием сыворотки крови больных эхинококкозом // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1992. – № 2. – С. 14–16.
23. Wang H., Tanihata T., Fukumoto S., Hirai K. Excretory/secretory products of plerocercoids of *Spirometra erinaceieuropaei* induce the expression of inducible nitric oxide synthase mRNA in murine hepatocytes // Int. J. for Parasitol. – 1997. Vol., 27, № 4. – P. 367–375.
24. Dai W.J., Gottstein B. Nitric oxide-mediated immunosuppression following murine *Echinococcus multilocularis* infection // Immunology. – 1999. – Vol. 97, № 1. – P. 107–16.
25. Touil-Boukoffa C., Bauvois B., Sanceau J., Hamrioui B., Wietzerbin J. Production of nitric oxide (NO) in human hydatidosis: relationship between nitrite production and interferon-gamma levels // Biochimie. – 1998. – Vol. 80, № 8-9. – P. 739–744.
26. Бекиш О.-Я.Л., Бекиш В.Я. Свободнорадикальные процессы в системе паразит-хозяин при гельминтозах // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 67–76.
27. Озерецковская Н.Н., Щербаков А.М., Сунцов С.Н., Григорян С.С. Интерфероновый статус и антигены системы HLA // Мед. паразитол. – 1992. – №1. – С. 42–44.
28. Бекиш В.Я., Бекиш О.-Я.Л., Побяржин В.В., Зорина В.В., Пашинская Е.С. Повреждения ДНК клеток хозяина при тениидозах // Клінічна та експериментальна патологія (Україна). – 2007. – Т. VI, №4. – С. 10–15.
29. Bloch Max. Infecciones. Herencia. La filosofia del concepto que analizamos // Rev. Inst. Invest. med. – 1985. – Num. res. – P. 19–32.

30. Oliver-Gonzales J., Kent H. Naim. Serological relationships between collagenase and the Arisoagglutininogenlike substance of animal parasites // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* – 1961. – Vol. 106, № 4. – P. 710–714.
31. Soulsby E.J.L., Crolubs R.R.A. Studies of blood group substances associated with *Ascaris lumbricoides* // *Parasitology.* – 1959. – Vol. 49, № 3-4. – P. 505–510.
32. Новоселска Л. Способность кутикулы аскарид адсорбировать групповые А- и В-антигены человека // *Мед. паразитол.* – 1972. – Т. 41, № 5. – С. 565–567.
33. Магдиева С.Р. Группы крови по системам АВ0 (Н), Р. Льюис и особенности клинического течения описторхоза и некоторых кишечных гельминтозов. Автореф. канд. мед. наук – М.: 1972. – 29 с.
34. Заточкина Э.Т., Абдулимов М.В., Панькина М.В. Групповая принадлежность крови у лиц, инвазированных карликовым цепнем // *Мед. паразитол.* – 1980. – Т. 49, № 3. – С. 83–85.
35. Чобанов Р.Э., Салехов А.А. Распределение групп крови системы АВ0 у больных однокамерным эхинококкозом // *Мед. паразитол.* – 1990. – № 2. – С. 18–20.
36. Кулжабаева К.С., Айманбетов М.А., Поспелов Л.Е. Антигены HLA у больных эхинококкозом // *Здравоохранение Кыргызстана.* – 1992. – № 1. – С. 23–24.
37. Кулжабаева К.С., Адамбеков Д.А., Айменбетов М.А., Поспелов Л.Е. Сравнение групп крови систем АВ0 у больных эхинококкозом и здоровых лиц кыргызской национальности // *Здравоохранение Кыргызстана.* – 1992. – № 3-4. – С. 14–15.
38. Щербаков А.М. Роль системы гистосовместимости в реализации и характере течения паразитарных болезней на примере эхинококкозов // *Актуал. пробл. мед. и вет. паразитол. (Тез. докл. междунар. науч. конф.).* – Витебск, 1993. – С. 45–46.
39. Лукманова Г.И., Еlicheва З.М., Шангареева Р.Х., Зулькарнаев Т.Р., Гумеров А.А. Распределение HLA аллелей у больных эхинококкозом // *Совр. пробл. общей, мед. и ветерин. паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.).* – Витебск, 2004. – С. 180–182.
40. Щербаков А.М. Эхинококкозы человека: роль антигенов гистосовместимости в реализации инвазии и особенностях их течения // *Мед. паразитол.* – 1993. – № 5. – С. 13–18.
41. Лукманова Г.И., Викторова Т.В. Генетические факторы повышенного риска и прогнозирование цистного эхинококкоза // *Паразитарные болезни человека, животных и растений. (Труды VI Международ. научно-практ. конф.).* – Вт. 2008. – С. 71–73.
42. Flisser A., Gonzales D., Plancarte A., Ostrosky P., Montero R., Stephano A., Correa D. Praziquantel treatment of brain and muscle porcine *Taenia solium* cysticercosis // *Parasitol. Res.* – 1990. – Vol. 76. – P. 640–642.

43. Montero R., Ostrowsky P. Genotoxic activity of Praziquantel // *Rev. in Mutat. Res.* – 1997. – Vol. 387. – P. 123–139.
44. Herrera L.A., Santiago P., Rojas G., Salazar P.M., Tato P., Molinari J.L., Schiffmann D., Ostrosky P. Immune response impairment, genotoxicity and morphological transformation induced by *Taenia solium* metacestode // *Mutat. Res.* – 1994. – Vol. 305. – P. 223–228.
45. Bekish O.-J.L., Pobjarzhin V.V., Bekish V.I. Metabolites of helminthes as mutagens of host somatic cells // *Abstr. of 9th Intern. Congress on Infectious Diseases.* – Buenos-Aires (Argentina), 2000. – P. 272.
46. Астафьев Б.А. Очерки по общей патологии гельминтозов человека. – М.: "Медицина", 1975. – 287 с.
47. Herrera L.A., Ramirez T., Rodriguez U., Corona T., Sotelo J., Lorenzo M., Ramos F., Verdorfer I., Gebhart E., Ostrosky-Wegman P. Possible association between *Taenia solium* cysticercosis and cancer: increased frequency of DNA damage in peripheral lymphocytes from neurocysticercosis patients // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 2000. – Vol. 94, № 1. – P. 61–65.
48. Herrera L.A., Rodriguez U., Gebhart E., Ostrosky-Wegman P. Increased translocation frequency of chromosomes 7, 11 and 14 in lymphocytes from patients with neurocysticercosis // *Mutagenesis.* – 2001. – Vol. 16, № 6. – P. 495–497.
49. Бекиш В.Я. Метаболиты паразитов как потенциальные мутагены генеративных клеток хозяина // *Фундаментальные и клинические аспекты медицины и фармации (Тез. докл. междунаро. науч. конф.).* – Витебск, 1999. – С. 80.
50. Бекиш В.Я., Бекиш О.-Я.Л. Состояние генома хозяина при гельминтозах. – Вт., 2004. – 217с.
51. Бекиш В.Я. Изменение активности сперматогенеза у мышей линии СВА при экспериментальных гельминтозах // *Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 57 науч. сессии ВГМУ).* – Витебск, 2002. – С. 5–6.
52. Бекиш В.Я., Бекиш О.-Я.Л., Побяржин В.В., Зорина В.В., Пашинская Е.С. Повреждения ДНК клеток хозяина при тениидозах // *Клінічна та експериментальна патологія (Украина).* – 2007. – Т. VI, № 4. – С. 10–15.
53. Абилов С.К. Метаболическая активация мутагенов // *Итоги науки и техники: Общая генетика.* – 1986. – М.: ВИНТИ.– Т. 9 (Химический мутагенез). – С. 5–96.
54. Худолей В.В., Майорова И.Г. Современные представления о метаболической активации канцерогенов и факторах, ее модифицирующих // *Успехи совр. биологии.* – 1988. – М.: Наука. – Т. 105, Вып. 3. – С. 450–466.
55. Herrera L.A., Tato P., Molinari J.L., Perez E., Dominguez H., Ostrosky-Wegman P. Induction of DNA damage in human lymphocytes treated with a

- soluble factor secreted by *Taenia solium* metacestodes // *Teratog. Carcinog. Mutagen.* – 2003. – Suppl. 1. – P. 79–83.
56. Hamada K., Yokoro K. Blocking of DNA synthesis in vitro by a guanosine 2,3cyclic phosphate: A possible mechanism of chromosome aberrations induced by U5 snRNA // *Mutat. Res.* – 1995. – Vol. 326. – P. 71–82.
57. Herrera L.A., Ostrosky-Wegman P. Do helminthes play a role in carcinogenesis? // *Trends in Parasitol.* – 2001. – Vol. 17, № 4. – P. 172–175.
58. Киршенблат Я.Д. Телергоны – химические средства взаимодействия животных: – М.: “Наука”. – 1974. – 126 с.
59. White A.C.Jr., Baig S., Chappell C.L. Characterization of a cysteine proteinase from *Taenia crassiceps* cysts // *Mol. Biochem. Parasitol.* – 1997. – Vol. 85, № 2. – P. 243–253.
60. Walker M., Baz A., Dematteis S., Stettler M., Gottstein B., Schaller J., Hemphill A. Isolation and characterization of a secretory component of *Echinococcus multilocularis* metacestodes potentially involved in modulating the host-parasite interface // *Infect. Immun.* – 2004. – Vol. 72, № 1. – P. 527–536.
61. Lorenzo C., Salinas G., Brugnini A., Wernstedt C., Hellman U., Gonzalez-Sapienza G. *Echinococcus granulosus* antigen 5 is closely related to proteases of the trypsin family // *Biochem. J.* – 2003. – Vol. 369, Pt. 1. – P. 191–198.
62. Kong Y., Yun D.H., Cho S.Y., Sohn W.M., Chung Y.B., Kang S.Y. Differential expression of the 27 kDa cathepsin L-like cysteine protease in developmental stages of *Spirometra erinacei* // *Korean J. Parasitol.* – 2000. – Vol. 38, № 3. – P. 195–199.
63. Zang X., Maizels R.M. Serine proteinase inhibitors from nematodes and the arms race between host and pathogen // *Trends Biochem. Sci.* – 2001. – Vol. 26, № 3. – P. 191–197.
64. Blaszkowska J. Embryotoxic and teratogenic action of trypsin inhibitor of *Ascaris lumbricoides* in mice // *Acta Parasitologica.* – 1998. – Vol. 43, № 2. – P. 103–108.
65. Blaszkowska J. The effect of *Ascaris* tegumental homogenate and α -chymotrypsin inhibitor isolated from the nematode on mouse pregnancy // *Helminthologia.* – 1999. – Vol. № 4. – P. 225–234.
66. Ferguson L.R., Ford J.H. Overlap between mutagens and teratogens // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 1997. – Vol. 396. – P. 1–8.
67. Andrews R.H., Adams M., Baverstock P.R., Behm C.A., Bryant C. Genetic characterization of three strains of *Hymenolepis diminuta* at 39 enzyme loci // *Int. J. Parasitol.* – 1989. – Vol. 19, № 5. – P. 515–518.
68. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on damage and on cancer // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol. 475. – P. 123–139.
69. Шульман Е.С., Хачатрян С.С., Подчашинская Е.В. Некоторые вопросы эпидемиологии гименолепидоза и борьба с ним // *Материалы 1-ой*

- межреспубликанской научн. конф. республик Средней Азии И Казахск. ССР по проблеме «Основные паразитарные болезни, их предупреждение и лечение». – Ташкент. – 1967. – С.114–116.
70. Лейкина Е.С. Важнейшие гельминтозы человека. – М.: Медицина. – 1967. – 168 с.
71. Singh N., McCoy M., Tice R., Schneider E. A Simple Technique for quantification of low levels of DNA damage in individual cells // *Exp. Cell Res.* – 1988. – Vol. 175. – P.184–191.
72. Hellman B., Vaghef H., Friis L., Edling C. Alkaline single cell gel electrophoresis of DNA fragments in biomonitoring for genotoxicity: an introductory study on healthy human volunteers // *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* – 1997. – Vol. 69. – P.185–192.
73. Rydberdg B., Johanson K.J. Estimation of DNA strands breaks in single mammalian cells / P.C. Hanawalt, E.C. Friendberg, C.F. Fox: DNA repair mechanisms. – 1978. – New York: Academic Press. – P. 465–468.
74. Побяржин В.В., Бекиш В.Я. Нарушения в геноме хозяина при экспериментальном гименолепидозе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении // *Вестник ВГМУ.* – Т. 2, № 4. – 2003. – С. 84–89.
75. Бекиш В.Я., Дурнев А.Д. Нарушения в наследственном аппарате клеток сперматогенеза хозяина при экспериментальном трихинеллезе в зависимости от дозы введенного инвазионного материала при заражении // *Современные проблемы общей, мед. и ветерин. паразитологии (Тр. IV Международ. науч. - практич. конф.).* – Витебск, 2004. – С. 84–88.
76. Heddle J. A rapid in vivo test for chromosomal damage // *Mutat. Res.* – 1973. – Vol. 18, № 2. – P. 187–190.
77. Schmid W. The micronucleus test // *Mutat. Res.* – 1975. – Vol. 31, № 1. – P. 9–16.
78. Choucroun P., Gillet D., Dorange G., Sawicki B., Dewitte J. Comet assay and early apoptosis // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol. 478. – P. 89–96.
79. Бекиш В.Я. Повреждения ДНК клеток костного мозга и семенников при экспериментальном гименолепидозе // *Вестник ВГМУ.* – Том. 3, № 3. – 2004. – С. 22–26.
80. Lopez-Briones S., Sciutto E., Ventura J.L., Zentella A., Fragosо G. CD4+ and CD19+ splenocytes undergo apoptosis during an experimental murine infection with *Taenia crassiceps* // *Parasitol. Res.* – 2003. – Vol. 90, № 2. – P. 157–163.
81. Побяржин В.В. Мутагенное воздействие белкового антигена из тканей половозрелых *Hymenolepis nana* var. *muris* на геном мышей линии СВА // *Эпидемиол., диагностика, лечение и профилактика паразит. заболеваний человека (Тр. III Международ. науч. - практич. конф.).* – Витебск, 2002. – С. 93–98.

82. Побяржин В.В., Бекиш В.Я. Влияние сенсibilизации белковым антигеном из тканей *Hymenolepis nana* var. *muris* на показатели микроядерного теста у мышей линии СВА // Фунд. науки и достижения клин. медицины и фармации (Тез. докл. 57 науч. сессии ВГМУ). – Витебск, 2002. – С. 4–5.
83. Регистр лекарственных препаратов России (Энциклопедия лекарств). – М. – 2006. – с. 61, 567, 657.
84. Методические указания по применению празиквантела (билтрицида) для лечения гельминтозов: трематодозов и кишечных цестодозов / Бронштейн А.М., Лучшев В.И. – М., 1996. – 8 с.
85. Бронштейн А.М., Мельникова Л.И., Фирсова Р.А., Легоньков Ю.А. Анализ результатов клинических испытаний аналогов празиквантела при кишечных цестодозах и трематодозах. I. Лечение кишечных цестодозов (дифиллоботриоз, тениидозы, гименолепидоз) // Мед. паразитол. и паразитар. бол. – 1993, № 3. – С. 27–28.
86. Бекиш О.-Я.Л., Озерецковская Н.Н. Влияние противовоспалительных нестероидных средств на течение экспериментального трихинеллеза у белых крыс // Матер. докл. к IV Всес. конф. по проблеме трихинеллеза человека и животных. – Ереван, 1985. – С. 66–68.
87. Clycombe K.J., Meydani S.N. Vitamin E and genome stability // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol. 475. – P. 37–45.
88. Collins A.R. Carotenoids and genomic stability // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol 475. – P. 21–28.
89. Halliwell B. Vitamin C and genomic stability // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol. 475. – Vol. 29–35.
90. Технология производства противопаразитарных препаратов. Разработка технологии получения антигельминтика Азинокса (Празиквантела) и оценка его токсических и противогельминтных свойств / Ф.С. Михайлицын, Н.Л. Серговская, М.Н. Лебедева и др. // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. – 1996. – № 4. – С. 36–39.
91. Suzuki Y. [et al] Effect of indometacin on the micronucleus test of mice // *Mutat. Res. Environ. Mutagenes and Related. Subj.* – 1988. – Vol. 203, № 5. – P. 388–392.
92. Lee Se-Hoon, Hannu N. Effects of indomethacin and arachidonic acid on sister chromatid exchange induction by styrene and styrene-7,8-oxide // *Mutat. Res. Lett.* – 1995. – Vol. 348, № 4. – P. 175–181.
93. Витамины: Краткое рук. для врачей и студентов мед., фармацевт, и биол. специальностей / Т.С. Морозкина, А.Г. Мойсеенок. – Минск, ООО «Асар», 2002. – 112 с.
94. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on damage and on cancer // *Mutat. Res. Fund. and Mol. Mech. of Mutagen.* – 2001. – Vol. 475. – P. 123–139.

95. Баяндина Д.Г., Ковчур В.Н. Влияние витаминов А, С и группы В на *Hymenolepis popa* у белых мышей // Мед. паразитол. и паразитар. болезни. 1973., № 2. – С. 156–159.
96. Миленина Е.В. Особенности эпидемиологии гименолепидоза и опыт оздоровления его очагов (в Центральной зоне Европейской части РСФСР). Канд. дис. – М., 1968. – 176 с.
97. Бессонов А.С. Тениаринхоз – цистицеркоз. Биологические основы профилактики. – М.: Наука, 1988. – 197 с.
98. Montero R., Ostrowsky P. Genotoxic activity of Praziquantel // Rev. in Mutat. Res. – 1997. – Vol. 387. – P. 123–139.
99. Абдиев Т.А. // Тр. Узб. н.-и. ин-та эксп. мед. паразитологии и гельминтологии. – 1969. – Т. 6. – С. 37–39.
100. Громашевский Л.В. // Общая эпидемиология. – М.: Медгиз. – 1941. – С. 13–18.
101. Herrera L.A., Ramirez T., Rodriguez U., Corona T., Sotelo J., Lorenzo M., Ramos F., Verdorfer I., Gebhart E., Ostrosky-Wegman P. Possible association between *Taenia solium* cysticercosis and cancer: increased frequency of DNA damage in peripheral lymphocytes from neurocysticercosis patients // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2000. – Vol. 94, № 1. – P. 61–65.
102. Herrera L.A., Rodriguez U., Gebhart E., Ostrosky-Wegman P. Increased translocation frequency of chromosomes 7, 11 and 14 in lymphocytes from patients with neurocysticercosis // Mutagenesis. – 2001. – Vol. 16, № 6. – P. 495–497.
103. Herrera L.A., Tato P., Molinari J.L., Perez E., Dominguez H., Ostrosky-Wegman P. Induction of DNA damage in human lymphocytes treated with a soluble factor secreted by *Taenia solium* metacestodes // Teratog. Carcinog. Mutagen. – 2003. – Suppl. 1. – P. 79–83.
104. Herrera L.A., Santiago P., Rojas G., Salazar P.M., Tato P., Molinari J.L., Schiffmann D., Ostrosky P. Immune response impairment, genotoxicity and morphological transformation induced by *Taenia solium* metacestode // Mutat. Res. – 1994. – Vol. 305. – P. 223–228.
105. Bekish O.-J.L., Pobjarzhin V.V., Bekish V.I. Metabolites of helminthes as mutagens of host somatic cells // Abstr. of 9th Intern. Congress on Infectious Diseases. – Buenos-Aires (Argentina), 2000. – P. 272.
106. Подъяпольская В.П. // Мед. паразитол. и паразитарн. бол. – 1942. – Т. 11. – С. 94–99.
107. Сафронов И.В., Семенова А.А. // Паразитар. болезни с-х животных тезисы докл. науч.- произв. конф. – Мн. – 1972. – С. 21–22.
108. Способ лечения гименолепидоза, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию. Инструкция по применению. Регистр. № 011 – 0307 / Семенов В.М. Бекиш О.-Я.Л.; Бекиш В.Я.; Поляриж В.В.; Бекиш Л.Э.; Бончак О.Е. – Мн., 2007. – 7 с.

109. Способ лечения тенидозов, включающий специфическую, патогенетическую и антиоксидантную терапию. Инструкция по применению. Регистр. № 103 - 1107 / Бекиш О.-Я.Л.; Семенов В.М.; Бекиш В.Я.; Бекиш Л.Э.; Бончак О.Е. – Мн., 2008. – 6 с.
110. Паразитарные болезни человека. Под. ред. В.П. Сергиева, Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – Сп.Б, Фолиант. – 2008. – 586 с.
111. Гинтовт Ф.В., М.А. Офенгейм. О возможности формирования очага дифиллоботриоза в среднем течении реки Неман. // Здоровоохранение Белоруссии. – 1966. – №2. – С. 24–26.
112. Скрипова Л.В., Безнос Т.В. Ситуация по дифиллоботриозу в бассейне Немана // Актуальные проблемы медицинской и ветеринарной паразитологии. Тезисы докладов международной научной конференции. – Витебск, 1993. – С. 39–40.
113. Чистенко Г.Н. Структура, уровни и тенденции заболеваемости биогельминтозами населения Беларуси // Гельминтозы – меры борьбы и профилактика. Матер. докл. науч. конф. Москва, 4-5 октября 1994 г. – М., 1994. – С. 176–178.
114. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2001 год. – Мн., 2002. – 40 с.
115. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2002 год. – Мн. – 2003. – 41 с.
116. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2003 год. – Мн. – 2004. – 42 с.
117. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2004 год. – Мн. – 2005. – 39 с.
118. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2005 год. – Мн. – 2006. – 38 с.
119. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2006 год. – Мн. – 2007. – 36 с.
120. Гельминтозы, протозоозы, трансмиссивные зоонозные, заразные кожные заболевания и инфекции, передаваемые преимущественно

половым путем в Республике Беларусь. Информационно-аналитический бюллетень за 2007 год. – Мн. – 2008. – 36 с.

121. Клебановский В.А. Дифиллоботриозы. – Гельминтозы человека / Под ред. Ф.Ф. Сопрунова. – М., Медицина. – 1985. – С.164–178.

122. Бекиш О.-Я.Л., Побяржин В.В., Бекиш В.Я. Экспериментальное и клиническое обоснование новых подходов к лечению гименолепидоза // Здоровье и окружающая среда: Сб. науч. тр. Вып. 9/ ГУ «Республиканский научно-практический центр гигиены». Гл. ред. С.М. Соколов. – Минск, 2007. – С. 170–181.



Научное издание

**Бекиш Освальд-Ян Леонович
Бекиш Владислав Янович**

Цестодозы человека

Монография

Редактор А.П. Солодков. Технический редактор И.А. Борисов. Корректор В.В. Побяржин.
Компьютерная верстка Г.Н. Ступницкая.

Подписано в печать 5.09.08. Формат 60×84, 1/16. Бумага типографская № 2. Гарнитура
Таймс. Уч.-изд. л. 7, 7. Тираж 250 экз. Заказ № 653
Усл. печ. л. 11,1

Издатель и полиграфическое исполнение УО «Витебский государственный
медицинский университет»
ЛИ № 232 от 30.04.04.

Отпечатано на ризографе в Витебском государственном медицинском университете.
210602, Витебск, пр. Фрунзе. 27
Тел. (8-0212)261966